

# **Respiratorische Riechreizfolgereaktionen bei hyposmischen Patienten**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Doreen Stark  
geboren am 13.03.1984 in Plauen

Gutachter:

1. ....

2. ....

3. ....

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Meiner Familie gewidmet.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Adenylatzyklase
AK	Atemkomplex
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	circa
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
Cl	Chlorid
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CSEPs	Chemosensibel evozierte Potentiale
d.h.	das heißt
dB	Dezibel
DEX	Dauer der Expiration
DIN	Dauer der Inspiration
EEG	Elektroenzephalogramm
et al.	und andere
H <sub>2</sub> S	Schwefelwasserstoff
kg	Kilogramm
l	Liter
l/min	Liter pro Minute
m	Meter
mm	Millimeter
Mm.	Muskuli
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
MWR	Mittelwert der Ruheatmung
N.	Nervus
Na	Natrium
Ncl.	Nucleus
Nn.	Nervi

O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OEPs	Olfaktorisch evozierte Potentiale
OR	Orientierungsreaktion
PEA	2-Phenylethanol
p	Signifikanzniveau
PDE	Phosphodiesterase
ppm	Parts per million (in SI-Einheiten [1 ppm = 10 <sup>-6</sup> = 0,000001])
RAK	Ruheatekomplex
RAZ	Reizatemzug
RI	Respirationsindex
s	Sekunde
S 4	Schlafstadium 4
SDI-Wert	Schwellen, Diskriminations- und Identifikationswert beim Sniffin' Sticks Test
STABW	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VK	Variabilitätskoeffizient
z.B.	zum Beispiel

# Inhaltsverzeichnis

<a href="#">Inhaltsverzeichnis.....</a>	<a href="#">I</a>
<a href="#">Zusammenfassung.....</a>	<a href="#">IV</a>
<a href="#">1. Einleitung.....</a>	<a href="#">1</a>
<a href="#">1.1 Anatomische Grundlagen der Nase und Nasenschleimhaut.....</a>	<a href="#">3</a>
<a href="#">1.1.1. Äußere Nase.....</a>	<a href="#">3</a>
<a href="#">1.1.2. Nasenhöhle und Nasenschleimhaut.....</a>	<a href="#">3</a>
<a href="#">1.1.2.1. Pars respiratoria.....</a>	<a href="#">4</a>
<a href="#">1.1.2.2. Pars olfaktorica.....</a>	<a href="#">4</a>
<a href="#">1.1.3. Riechbahn.....</a>	<a href="#">5</a>
<a href="#">1.1.4. Trigeminale System.....</a>	<a href="#">6</a>
<a href="#">1.2. Physiologie des Riechens.....</a>	<a href="#">6</a>
<a href="#">1.2.1. Zellphysiologie des Riechepithels.....</a>	<a href="#">7</a>
<a href="#">1.2.2. Geruchswahrnehmung.....</a>	<a href="#">8</a>
<a href="#">1.2.3. Nasenatmung.....</a>	<a href="#">8</a>
<a href="#">1.2.4. Sprachbildung.....</a>	<a href="#">8</a>
<a href="#">1.2.5. Geruchsschwellen.....</a>	<a href="#">9</a>
<a href="#">1.2.6. Adaptation.....</a>	<a href="#">9</a>
<a href="#">1.3. Physiologie der Atmung.....</a>	<a href="#">10</a>
<a href="#">1.3.1. Lungen – und Atemvolumina.....</a>	<a href="#">10</a>
<a href="#">1.3.2. Atemregulation.....</a>	<a href="#">10</a>
<a href="#">1.3.3. Gasaustausch.....</a>	<a href="#">12</a>
<a href="#">1.3.4. Olfaktorenspiratorischer Reflex.....</a>	<a href="#">13</a>
<a href="#">1.4. Einteilung der Riechstörungen.....</a>	<a href="#">13</a>
<a href="#">1.5. Methoden zur Überprüfung des Riechvermögens.....</a>	<a href="#">14</a>
<a href="#">1.5.1. Subjektive Methoden.....</a>	<a href="#">14</a>
<a href="#">1.5.2. Objektive Methoden.....</a>	<a href="#">16</a>
<a href="#">2. Ziele der Arbeit.....</a>	<a href="#">18</a>
<a href="#">3. Methodik.....</a>	<a href="#">19</a>
<a href="#">3.1. Auswahl der Probanden.....</a>	<a href="#">19</a>
<a href="#">3.2. Apparatenaufbau.....</a>	<a href="#">19</a>
<a href="#">3.2.1. Flussolfaktometer.....</a>	<a href="#">19</a>
<a href="#">3.2.2. Duftstoffauswahl.....</a>	<a href="#">20</a>
<a href="#">3.2.3. Triggerung des Reizzeitpunktes.....</a>	<a href="#">21</a>
<a href="#">3.2.4. Atemregistrierung.....</a>	<a href="#">22</a>
<a href="#">3.3. Versuchsdurchführung.....</a>	<a href="#">23</a>
<a href="#">3.4. Parameterermittlung.....</a>	<a href="#">25</a>
<a href="#">3.5. Betrachtung und Beurteilung der Ruheatmung.....</a>	<a href="#">26</a>
<a href="#">3.6. Betrachtung und Beurteilung der Reizatmung.....</a>	<a href="#">27</a>
<a href="#">3.7. Statistik.....</a>	<a href="#">28</a>
<a href="#">4. Ergebnisse.....</a>	<a href="#">29</a>
<a href="#">4.1. Auswertung der persönlichen Angaben.....</a>	<a href="#">29</a>

4.1.1. Altersverteilung und Geschlechterverteilung der Patienten.....	29
4.1.2. Nasendurchgängigkeit und neurologische Erkrankungen.....	29
4.2. Subjektiver Riechtest Sniffin' Sticks.....	30
4.3. Betrachtung der Ruheatmung.....	32
4.3.1. Anzahl geeigneter Ruheatemkomplexe – Dauer Inspiration.....	34
4.3.2. Anzahl geeigneter Ruheatemkomplexe – Dauer Expiration.....	35
4.3.3. Anzahl geeigneter Ruheatemkomplexe, wenn DIN und gleichzeitig DEX eine gleichmäßige Ruheatmung dokumentieren.....	35
4.4. Betrachtung der Reizatmung.....	36
4.4.1 Reizatemzug 1.....	38
4.4.1.1. RAZ 1, DIN – konzentrationsunabhängig.....	39
4.4.1.2. RAZ 1, DIN – konzentrationsabhängig.....	39
4.4.1.3. RAZ 1, DEX – konzentrationsunabhängig.....	40
4.4.1.4. RAZ 1, DEX – konzentrationsabhängig.....	40
4.4.1.5. RAZ 1, Dauer IN/EX – konzentrationsunabhängig.....	41
4.4.1.6. RAZ 1, DIN/DEX – konzentrationsabhängig.....	42
4.4.1.7. Zusammenfassung Reizatemzug 1.....	42
4.4.2. Reizatemzug 2.....	44
4.4.2.1. RAZ 2, DIN – konzentrationsunabhängig.....	44
4.4.2.2. RAZ 2, DIN – konzentrationsabhängig.....	45
4.4.2.3. RAZ 2, DEX – konzentrationsunabhängig.....	46
4.4.2.4. RAZ 2, DEX – konzentrationsabhängig.....	46
4.4.2.5. RAZ 2, DIN/DEX – konzentrationsunabhängig.....	47
4.4.2.6. RAZ 2, DIN/DEX – konzentrationsabhängig.....	47
4.4.2.7. Zusammenfassung Reizatemzug 2.....	48
4.4.3. Vergleich der Ergebnisse des Reizatemzuges 1 und 2.....	49
4.5. Betrachtung des 3./4. und 5. Reizatemzuges.....	50
4.5.1. Reizatemzug 3.....	50
4.5.1.1. RAZ 3, DIN – konzentrationsunabhängig.....	51
4.5.1.2. RAZ 3, DIN – konzentrationsabhängig.....	51
4.5.1.3. RAZ 3, DEX – konzentrationsunabhängig.....	52
4.5.1.4. RAZ 3, DEX – konzentrationsabhängig.....	52
4.5.1.5. RAZ 3, DIN/DEX – konzentrationsunabhängig.....	53
4.5.1.6. RAZ 3, DIN/DEX – konzentrationsabhängig.....	53
4.5.1.7. Zusammenfassung Reizatemzug 3.....	54
4.5.2. Reizatemzug 4.....	55
4.5.2.1. RAZ, DIN – konzentrationsunabhängig.....	55
4.5.2.2. RAZ 4, DIN – konzentrationsabhängig.....	56
4.5.2.3. RAZ 4, DEX – konzentrationsunabhängig.....	56
4.5.2.4. RAZ 4, DEX – konzentrationsabhängig.....	57
4.5.2.5. RAZ 4, DIN/DEX – konzentrationsunabhängig.....	57
4.5.2.6. RAZ 4, DIN/DEX – konzentrationsabhängig.....	58
4.5.2.7. Zusammenfassung Reizatemzug 4.....	58
4.5.3. Reizatemzug 5.....	60
4.5.3.1. RAZ 5, DIN – konzentrationsunabhängig.....	60
4.5.3.2. RAZ 5, DIN – konzentrationsabhängig.....	60

4.5.3.3. RAZ 5, DEX – konzentrationsunabhängig.....	61
4.5.3.4. RAZ 5, DEX – konzentrationsabhängig.....	62
4.5.3.5. RAZ 5, DIN/DEX – konzentrationsunabhängig.....	62
4.5.3.6. RAZ 5, DIN/DEX – konzentrationsabhängig.....	63
4.5.3.7. Zusammenfassung Reizatemzug 5.....	63
4.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 - konzentrationsunabhängig.....	65
4.5.5. Zusammenfassung der Ergebnisse RAZ 1 bis 5 – konzentrationsabhängig .....	66
4.6. Beurteilung der Qualität und des Ausmaßes der Reaktionen.....	68
4.6.1. Dauer Inspiration.....	69
4.6.1.1. Ausmaß der RRFR.....	70
4.6.2. Dauer Expiration.....	71
4.6.2.1. Ausmaß der RRFR.....	72
4.7. Korrelation Reaktionshäufigkeit – SDI-Wert.....	73
5. Diskussion.....	75
5.1. Methodik.....	75
5.2. Ruheatmung.....	77
5.3. Reizatmung.....	84
6. Schlussfolgerung.....	98
7. Literaturverzeichnis.....	99
8. Abbildungsverzeichnis.....	112
9. Tabellenverzeichnis.....	114
10. Danksagung.....	116
11. Lebenslauf.....	117
12. Ehrenwörtliche Erklärung.....	118



## Zusammenfassung

Die Respirationsolfaktometrie ist eine Untersuchungsmethode, die mit Hilfe des olfaktorischen Reflexes die Riechfunktion des Patienten untersuchen kann. Nicht selten wird sie für gutachterliche Fragestellungen herangezogen, um eine Anosmie zu bestätigen oder auszuschließen. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob auch unterhalb der olfaktorischen Wahrnehmungsschwelle riechreizbezogene Atemänderungen dokumentiert werden können und so die Aussagekraft der Methode verändern.

Die Studie wurde in einem Zeitraum von September 2006 bis März 2007 an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der FSU Jena durchgeführt. Mit Hilfe der subjektiven Testbatterie der Sniffin' Sticks wurden die 33 Patienten, im Alter zwischen 18 und 72 Jahren auf eine Hyposmie getestet. Das Vorgehen der Respirationsolfaktometrie wurde allen Patienten erläutert. In einem Vorversuch boten wir die schwächste olfaktorische Riechreizkonzentration (0,5 ppm H<sub>2</sub>S) den Teilnehmern dreimalig an, wurde diese nicht wahrgenommen, konnte der Patient in die Studie eingeschlossen werden. Wichtig für diese Studie war, Riechreize auch unterhalb der olfaktorischen Wahrnehmungsschwelle zu applizieren, wenn das Riechvermögen nicht komplett ausgefallen ist, um eventuell subkortikal generierte respiratorische Riechreizfolgereaktionen zu untersuchen. Für jeden einzelnen Versuchsteilnehmer galt die gleiche Aufgabenstellung: So ruhig und gleichmäßig wie möglich zu atmen und bei Reizwahrnehmung einen Tastschalter zu betätigen.

Alle Probanden wurden fünfzehnmal mit Schwefelwasserstoff in drei verschiedenen Konzentrationen – darunter mindestens eine unterschwellige - gereizt. Die Reizdauer betrug exakt 2 s, zwischen den Reizen wurde ein Interstimulusintervall von jeweils 60 s eingehalten, um einer Adaptation entgegen zu wirken. Erstmalig wurden online - mit Hilfe eines Prototyps eines Labview Programms - fünf Atemzüge vor Reizgabe auf Gleichmäßigkeit überprüft, offline wurde dann auch rechnerisch die Regelmäßigkeit für die Parameter der Dauer und der Fläche (Inspiration, Expiration) bestätigt. Fünf Atemzüge während, bzw. nach Stimulusapplikation wurden – abhängig von der Wahrnehmung - statistisch auf riechreizbezogene Atemänderungen untersucht.

Obwohl vor Reizapplikation – online - immer eine regelmäßige Ruheatmung bestand, konnte diese rechnerisch nicht immer bestätigt werden. Ursächlich dafür sahen wir einen software- bzw.

schaltungsbedingten, zusätzlichen (unregelmäßigen) Atemzug zwischen den online als regelmäßig bewerteten fünf Ruheatemzügen und dem ersten Reizatemzug. Insgesamt sind die Parameter der Dauer nach rechnerischer Betrachtung am regelmäßigsten und zur Auswertung der Reizatmung am geeignetsten. Mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsrechnung wurde untersucht, wie wahrscheinlich die Reizatemzüge innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite der Atmung liegen. Bei einem signifikanten Abweichen der Reizatmung von der Ruheatmung wurde dies als Reaktion auf einen Reiz gewertet.

Es bestand keine Neigung, bei einer Konzentration häufiger zu reagieren als bei einer anderen. Außerdem bestand keine Korrelation zwischen der Reaktionshäufigkeit auf wahrgenommene Riechreize und dem SDI-Wert der Patienten.

Ohne Wahrnehmung wurde in ca. 1/3 der Fälle eine Atemunregelmäßigkeit dokumentiert, signifikant/prozentual häufiger zeigten die Patienten eine Reaktion bei wahrgenommenen Reizen. Die Atemunregelmäßigkeiten nach nicht wahrgenommenen Stimuli werden als riechreizunabhängige Atemschwankungen angesehen. Bei Wahrnehmung der Riechreize konnte nicht immer einer RRFR nachgewiesen werden.

Die Reaktionen bei Wahrnehmung zeigen biphasische, d.h. gegensätzliche Veränderungen beim Parameter Dauer Inspiration im 1. und 2. Reizatemzug, im Sinne einer Orientierungsreaktion und können als spezifisches Verhaltensmuster bei Geruchswahrnehmung gelten. Das Ausmaß der Verlängerungen/Verkürzungen der Dauer der Parameter zeigte große interindividuelle Unterschiede und variiert bei Dauer der Expiration am stärksten, zwischen einer 5- und 87%-igen Verkürzung im 2. RAZ. Die Dauer der Inspiration wurde um 12 bis maximal 65% verkürzt (2. RAZ).

Insgesamt kann beim Auftreten einer RRFR von einem intakten olfaktorischen Eingang ausgegangen werden. Eine fehlende RRFR bestätigt hingegen nicht zwangsläufig eine Anosmie. Selbst bei Wahrnehmung eines Riechreizes kann eine RRFR fehlen. Echte RRFR sind immer dann anzunehmen, wenn die Rate riechreizbezogener Atemänderungen bei wiederholter Reizung, die Rate nach Leerreizen – oder wie hier unschwellig Stimuli – übersteigt.

Als Ergebnis dieser Studie kann festgestellt werden, dass die Methode der Respirationsolfaktometrie geeignet ist eine Anosmie auszuschließen, aber nicht zu beweisen.

## 1. Einleitung

Das Riechen einer sommerfrischen Wiese, eines ofenwarmen Brötchens oder aber eines grünen Tannenbaumes zur Weihnachtszeit sind für die meisten Menschen ein wahrer Genuss. Leider weiß man erst um die eigentliche Bedeutung des Riechsinnnes, wenn er verloren gegangen ist und man somit auch ein ganzes Stück an Lebensqualität hergibt. In den letzten Jahren sind Störungen der Riechfunktion immer mehr ins Blickfeld von Forschung und klinischer Praxis gerückt. Untersuchungen zur Epidemiologie von Riechstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz haben gezeigt, dass pro Jahr mehr als 79.000 Patienten mit Riechstörungen allein an HNO-Kliniken behandelt werden (Damm et al. 2004). Ursächlich sind an erster Stelle sinunasale Ursachen, d.h. vor allem Entzündungen der Nase bzw. der Nasennebenhöhlen. Probleme, die mit einer Verminderung der Riechfunktion einhergehen, sind für die betroffenen Patienten oft erheblich: Es geht nicht nur der Feingeschmack von Speisen und Getränken verloren, sondern auch die angebrannte oder verdorbene Mahlzeit wird nicht mehr wahrgenommen. Besondere Gefahr geht von ausströmenden, toxischen Gasen aus. Bei der Individualhygiene sind die Patienten z. T. auf die Nase Anderer angewiesen. Der einschneidende Verlust der Lebensqualität wird einem vor allem auch dann bewusst, wenn Anosmiker den erregenden Geruch eines geliebten Menschen bei einer Umarmung nicht mehr wahrnehmen (Gudziol H 1995). OLIVER SACKS (1990) veranschaulicht in „Der Mann, der seine Frau mit einem Hut verwechselte“ diese Situation. Durch eine Verletzung seines Geruchsinnes fühlt sich der Mann „plötzlich erblindet“ und gelangt zu dem Schluss: „Leben könnten wir auch, wenn wir nichts mehr röchen; aber es wäre ein ärmlicheres Leben“. Die uns umgebende Welt wird nur noch durch visuelle oder akustische Reize wahrgenommen. Vieles was wir glauben zu schmecken wird durch den Riechsinn vermittelt. GUDZIOL et al. (2007) beschrieben in einer Arbeit über den Riech- und Schmecksinn, dass Anosmiker schlechter als Gesunde schmecken. Es wird nur noch gegessen, um das Hungergefühl zu stillen.

Aufgrund der Häufigkeit von Riechstörungen – etwa 5% in der Allgemeinbevölkerung (Landis et al. 2004) – sowie dem steigendem wissenschaftlichen und klinischen Interesse am Riechsinn, wuchsen in den letzten Jahren die Bestrebungen, u.a. in der Diagnostik Fortschritte zu erzielen. Die Anwendung validierter Testverfahren ist nicht nur für wissenschaftliche Fragestellungen, sondern auch für den praktisch tätigen Arzt unerlässlich. Besonders bei Gutachten ist die Aussagefähigkeit einer Methode zur Untersuchung des Riechsinnnes von überragender Bedeutung, da die Simulationsrate einer Anosmie bei 14% liegt. Fast immer steht dabei eine Entschädigungspflicht nach einem Unfall zur Debatte. Der komplette Ausfall des Riechsinnnes

wird mit einem Körperschaden von 20% bewertet. Köche, Parfümeure oder Sprengstoffexperten können sogar berufsunfähig werden. (Dekank KW, 1998).

Vor allem ist bisher die Ableitung von OEPs bei medicolegalen Fragestellungen hilfreich (Hummel et al. 2000). Zunehmend rückt aber auch die Aussagekraft der Reflexolfaktometrie bei einer Riechstörung ins Blickfeld von Forschern und Klinikern. Diese objektivierende Olfaktometrie wird in der Klinik ebenfalls bei Gutachten genutzt, Änderungen der Atmung während eines Riechreizes - als Indikator für eine Riechwahrnehmung - zu registrieren. Aus den 20iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts stammen die ersten Untersuchungen zur Reflexolfaktometrie (Allen WF 1929a). Soll ein olfaktorespiratorischer Reflex (siehe Kapitel 2.3.4.) ausgelöst werden, dürfen nur reine Riechstoffe wie z.B. Schwefelwasserstoff, Vanillin und Phenylethylalkohol zur olfaktometrischen Reizung herangezogen werden (Kobal et al. 1989, Cometto-Muniz J und Cain WS 1993, Hummel et al. 2000, Cometto-Muniz J et al. 2005). Reine trigeminale Duftstoffe (z.B. CO<sub>2</sub>) oder Mischreizstoffe lösen einen trigeminalen respiratorischen Reflex aus (Gudziol H und Wächter R 2004). Es wurde nun diskutiert, dass der trigeminale Anteil einer Riechreizung für eine Atemänderung verantwortlich gemacht werden kann. Verbunden damit ist auch die Frage in wie weit die Respirationsolfaktometrie eine Aussage über die Riechfunktion der Patienten treffen kann. WALKER et al. untersuchten 2001 die respiratorischen Riechreizfolgereaktionen bei normosmischen und anosmischen Patienten. Propionsäurereize (olfaktorische und trigeminale Komponente) wurden in unterschiedlicher Konzentration gegeben und anschließend die inspiratorischen und expiratorischen Atemflußraten betrachtet. Nicht nur bei Normosmikern konnten Änderungen des Parameters der Dauer bei sehr hohen Konzentrationen beobachtet werden, sondern auch bei Anosmikern wurden moderate Verminderungen sowohl in der Dauer als auch dem Volumenfluss bei der höchsten verwendeten Konzentration beobachtet. Das deutet daraufhin, dass Propionsäure in hohen Konzentrationen mit seiner trigeminalen Komponente die Atmung auch bei Anosmikern beeinflussen kann. Bedeutsam an der Mitteilung von WALKER et al. ist, dass diese Arbeitsgruppe erstmals unsere Befunde bestätigt, dass Propionsäure in niedriger Konzentration ohne spürbare trigeminale Komponente die Atmung von Normosmikern beeinflussen kann, so wie wir das im Sinne einer Respirationsolfaktometrie verwenden.

GUDZIOL und GRAMOWSKI beschrieben 1987, mit Hilfe dieser Methode und der Messung der Atemvolumengeschwindigkeit bei überschwelliger olfaktorischer Reizung, respiratorische Riechreizfolgereaktionen (RRFR) bei hyposmischen Patienten. Unterhalb der Wahrnehmungsschwelle konnten keine Reaktionen generiert werden. WÄCHTER (2003) dokumentierte in seiner Arbeit ebenfalls RRFR bei Normosmikern unter H<sub>2</sub>S-Reizung. Eine irritative (trigeminale) Komponente der Stimuli wurde von allen Versuchspersonen verneint.

Wie in der vorliegenden Arbeit wurde  $\text{H}_2\text{S}$  als reiner N. olfaktorischer Reizstoff verwendet (Kobal et al. 1989, Hummel et al. 2000). Damit war der Beweis erbracht, dass auch  $\text{H}_2\text{S}$  Reize nicht nur zu einer visuell erkennbaren sondern auch zu rechnergestützt nachweisbaren RRFR führen, wenn sie schwelennah, bzw. überschwellig appliziert werden. Die in der Klinik durchgeführte objektivierende Olfaktometrie wurde auf diese Weise aufgewertet und nahezu unabhängig von der subjektiven Beurteilung durch den Untersucher. Andere Untersuchungen von DIEMER (2007), wie der Möglichkeit einer Simulation einer Anosmie für z.B. ein Rentenbegehren, zeigten, dass es nur einem Normosmiker (bei 34 Untersuchten) gelang, auf keinen der applizierten Schwefelwasserstoff- und  $\text{CO}_2$  Reize mit einer RRFR zu antworten. Die Simulation wird dadurch aufgedeckt, dass selbst Anosmiker auf trigeminale  $\text{CO}_2$  Reize reagieren. Immer dann wenn eine respiratorische Reizfolge-reaktion zu beobachten ist, kann von einer Intaktheit des Riechsystems ausgegangen werden. Eine fehlende respiratorische Reizfolge-reaktion bestätigt hingegen nicht zwangsläufig eine Anosmie (Diemer U 2007). Ziel dieser Studie war es nun heraus zu finden, ob es eine RRFR auch unterhalb der olfaktorischen Wahrnehmungsschwelle gibt, wenn das Riechvermögen nicht völlig ausgefallen ist. Ein subkortikaler Regelkreis müsste dann postuliert werden. Damit verbunden ist die Frage, in wie weit mit Hilfe der Respirationsolfaktometrie eine Riechstörung (Anosmie) ausgeschlossen oder bewiesen werden kann. Wenn bei dem hier gewählten Versuchsdesign Atemänderungen auf ungeschwellige olfaktorische Reize evoziert werden, muss die Aussagekraft der Respirationsolfaktometrie neu definiert werden.

## **1.1 Anatomische Grundlagen der Nase und Nasenschleimhaut**

### **1.1.1. Äußere Nase**

Die äußere Nase verleiht dem Gesicht ein charakteristisches Profil. Sie besteht aus einem knöchernen sowie aus einem knorpeligen, beweglichen Anteil. Die knöcherne Nase setzt sich auf jeder Seite lateral aus dem Stirnfortsatz des Oberkiefers, kranial aus dem Nasenfortsatz des Stirnbeins und medial aus dem Nasenbein zusammen. Der flexible knorpelige Teil der Nase wird auf jeder Seite aus dem Dreieckknorpel sowie dem Nasenspitzenknorpel gebildet. Das Crus mediale und das Crus laterale des Nasenspitzenknorpels bilden die Form des Nasenlochs und umschließen im Inneren das Vestibulum nasi (Nasenvorhof). Es wird von äußerer Haut mit Talgdrüsen und Haaren ausgekleidet und endet an der Nasenklappe (Limen nasi).

### **1.1.2. Nasenhöhle und Nasenschleimhaut**

Die Nasenhaupthöhle wird kranial durch das Nasenbein, der Lamina cribrosa des Siebbeins und dem Keilbeinkörper begrenzt. Der harte Gaumen ist kaudal, Teile des Oberkiefers, des Tränenbeins, des Gaumenbeins und des Keilbeins sind lateral Form gebend. Die Nasenhaupthöhle beginnt hinter dem Nasenvorhof und endet dorsal an den Choanen. Außerdem weist sie die Gestalt einer Pyramide auf. Die Nasenhöhle wird in zwei paarige Höhlen durch das Nasenseptum geteilt, welches wie die äußere Nase aus einem knorpeligen Anteil im vorderen Bereich, sowie einem knöchernen Anteil im hinteren Bereich besteht. Das knöcherne Nasenseptum wird aus der Lamina perpendicularis des Siebbeins und dem Vomer gebildet. Jede Nasenhöhle beinhaltet jeweils 3 übereinander liegende Nasenmuscheln, unterhalb dieser befindet sich jeweils ein Nasengang. Die innere Auskleidung besteht im Nasenvorhof aus mehrschichtigem verhorntem Plattenepithel, welches am Limen nasi in das respiratorische Epithel (Pars respiratoria) übergeht. Die Pars respiratoria, kleidet den größten Teil der Nasenhöhle aus und wird durch einen kleinen Bezirk Riechschleimhaut (Pars olfaktorica) im Bereich der oberen Nasenmuschel unterbrochen.

#### **1.1.2.1. Pars respiratoria**

Das mehrreihige Flimmerepithel (siehe Abb. 2) besteht zu 80% aus zilienbesetzten Zellen sowie Zylinderzellen. Aus Basalzellen sich differenzierende Becherzellen sind zu 20% enthalten. Die Kinozilien des Flimmerepithels befördern Partikel in der Atemluft rachenwärts, während zahlreiche seromuköse Schleimdrüsen der Befeuchtung der Nasenschleimhaut dienen. Der in den Nasenrachen, mit einer Geschwindigkeit von 3-12mm pro Minute, transportierte Schleim wird unbewusst verschluckt.

#### **1.1.2.2. Pars olfaktorica**

Die Riechschleimhaut (480-500 µm dick) bedeckt die obere Nasenmuschel sowie angrenzende Teile des Nasenseptums mit einem insgesamt 2,5cm<sup>2</sup> großen Gebiet. Sie besteht aus Riech- und Stützzellen und enthält neben Basalzellen (dienen dem Ersatz der Riechzellen) auch seröse Glandulae olfactoriae (Bowman). Histologisch betrachtet sind die Riechzellen bipolare Nervenzellen und bilden das 1. Neuron der Riehbahn. Sie besitzen an ihrem apikalen Ende zahlreiche in den Schleim ragende Sinneshaare (Zilien) und treten so mit der Außenwelt in Kontakt. Am basalen Ende vereinigen sich die Neuriten mehrerer Riechzellen zu ca. 20 Fila olfaktorica und ziehen durch die Lamina cribrosa des Siebbeins zum Bulbus olfactorius. In der Abbildung 1 ist die Regio olfaktorica dargestellt.

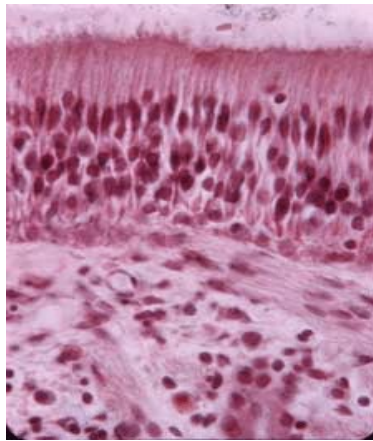


Abb. 1: Regio olfactoria

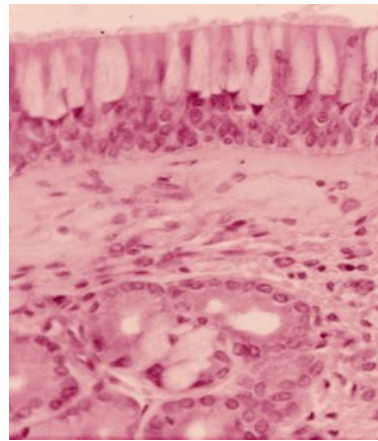


Abb. 2: Regio respiratoria

Quelle: <http://www.unifr.ch/anatomy/elearningfree/allemand/biochemie/respiration/befeucht/d-befeucht.php>

### 1.1.3. Riechbahn

Das olfaktorische System beginnt mit den Riechzellen als erstes Neuron in der Regio olfactoria. Die Neuriten mehrerer primärer bipolarer Zellen vereinigen sich zu den Fila olfactoria und ziehen durch die Lamina cribrosa des Siebbeins zum Bulbus olfactorius. Mehrere Axone von Riechzellen projizieren konvergent auf eine einzige Mitralzelle, dem zweiten Neuron der Riechbahn. Alle Riechzellen, die den gleichen Riechrezeptor tragen, konvergieren auf die gleiche Stelle im Bulbus, dem so genannten Glomerulus. Etwa 30000 Axone der Mitralzellen bilden den Ausgang aus dem Bulbus olfactorius, den so genannten Tractus olfactorius. Er liegt an der orbitalen Fläche des Frontallappens, teilt sich in einen lateralen und einen medialen Strang. Der Hauptteil dieser Fasern, projiziert direkt zum piriformen und entorhinalen Kortex, sowie zur Amygdala. Die Minderheit dieser Fasern gelangt über den Thalamus zum orbito-frontalen Kortex (Landis et al. 2005). Neuere Untersuchungen (2006) zum Riechsystem von LEON und JOHNSON versuchen dieses genauer zu beschreiben. Sie spezifizieren die Funktion des piriformen Kortex. Es ist wahrscheinlich, dass der anterior piriforme Kortex für die Diskriminierung eng verwandter Duftstoffe (z.B. Rosen- und Orangenblüte) zuständig ist, wohingegen im posterioren piriformen Kortex der Eindruck wahrgenommener Ähnlichkeiten (blumig) entsteht. Bestehende Verbindungen der Riechbahn zu vegetativen und extrapyramidalen Systemen lösen Reflexe wie Speichel- und Magensaftsekretion, sowie Atemänderungen bei verschiedenen Gerüchen aus. Weiterhin beeinflussen gustatorische Stimuli die Verarbeitung von intranasalen Reizen (Welge-Luessen et al. 2005). Durch Fasern zum limbischen System lässt sich die Beziehung von Emotionalität, Erinnerungen und Sexualität zum Riechsinn erklären (Boenninghaus HG und Lenarz T 2000, Rettinger G 1996, Brown I 1985). Im Vergleich zu den anderen sensorischen Modalitäten (Sehen, Hören) projiziert die Mehrheit der Riechzellen zu ipsilateralen Zentren im Kortex. Ohne Umschaltung im Thalamus

gelangen die meisten Fasern direkt zum piriformen und entorhinalen Kortex sowie zur Amygdala, welche alle an der emotionalen Verarbeitung von Sinneseindrücken beteiligt sind. Welchen Einfluss Gerüche auf die Atmung haben, wird im Kapitel 2.2 näher beleuchtet.

#### **1.1.4. Trigeminales System**

Das trigeminale System ist für die somatosensorische Innervation der Nasenschleimhaut verantwortlich und wird durch den 5. Hirnnerv (N. trigeminus) repräsentiert. Somatosensorischer Input der Gesichtshaut sowie der nasalen und oralen Kavitäten wird über dieses System vermittelt. Die meisten uns umgebenden Gerüche stimulieren nicht nur das olfaktorische sondern in etwas höheren Konzentrationen auch das trigeminale System. Es kommt oft zu einer Koaktivierung.

Diesen Nervenfasern werden vor allem folgende Qualitäten zugesprochen: Temperatur, Schmerz und Berührung. Nur mit wenigen Ausnahmen, erregen die meisten Düfte den N. trigeminus, so hat z. B. Mint einen eher fruchtigen Geruch, erzeugt aber auch den typisch kühlenden Effekt, welcher durch das trigeminale System vermittelt wird. Durch den sowohl anatomischen als auch physiologischen engen Bezug des olfaktorischen und des trigeminalen Systems, gibt es eine starke Interaktion zwischen beiden. Bei Patienten mit Verlust des Geruchsinnes, kommt es auch zu einer Verminderung der trigeminalen Funktion (Gudziol H et al. 2001, Hummel T et al. 1996). Umgekehrt beeinflusst auch ein Verlust der trigeminalen Sensitivität die olfaktorische Funktion. Dabei wurden OEP's auf der betroffenen Seite signifikant weniger dokumentiert als bei erhaltener trigeminaler Funktion (Husner A et al. 2006). Die zentrale Verarbeitung findet bei beiden Systemen teilweise in den gleichen Strukturen statt (Boyle J et al. 2007).

### **1.2. Physiologie des Riechens**

Der Mensch kann ungefähr 10 000 verschiedene Gerüche voneinander unterscheiden. Einen Ansatz, diese Vielfalt in eine riechphysiologische Systematik zu bringen, lieferte AMOORE 1969. Er unterschied die 7 folgenden Geruchsklassen: blumige, ätherische, moschus- und campherartige, faulige, schweißige und stechende Gerüche. Weiterhin können Riechstoffe in 2 verschiedene Reizstoffe eingeteilt werden: Zum einen gibt es Düfte (Vanillin, Phenylethylalkohol und  $H_2S$ ), die nur den N. olfaktorius stimulieren (Leopold D et al. 2000, Welge-Luessen A 2003) und zum anderen solche, die nur den N. trigeminus stimulieren. So gilt  $CO_2$  als reiner Trigeminusreiz (Welge-Lüßen A et al. 2002, Kobal G et al. 1989). Auch eindeutig lateraliserbare Stimuli, d.h. wahrgenommene Reize die einer Nasenseite zugeordnet werden können, gelten als reine Trigeminusreizstoffe (Schneider R und Schmidt C 1967). Duftstoffe,



welche beide Nerven erregen werden als Mischreizstoffe bezeichnet. Nach heutigem Forschungsstand, sind 350 verschiedene Geruchsrezeptoren für die Duftwahrnehmung beim Menschen verantwortlich (Gilad Y et al. 2003). Jede Riechzelle in der Nasenschleimhaut trägt jedoch nur eine Sorte dieser Rezeptoren. Außerdem konnten BUCK et al. 1991, 1000 Mitglieder einer Genfamilie nachweisen, die für diese Geruchsrezeptoren kodieren und erhielten dafür im Jahre 2004 den Nobelpreis für Medizin (Hatt H 2004). Olfaktorische Rezeptoren sind nicht selektiv für einen Duftstoff, sondern es können zahlreiche Moleküle mit unterschiedlicher Affinität an einen Geruchsrezeptor andocken. Zusätzlich kann ein Riechreiz mehrere Rezeptoren – abhängig von seinen chemischen Eigenschaften – simultan aktivieren.

Neben der Riechfunktion erfüllt die Nase außerdem noch Aufgaben der Lautbildung und spielt auch eine große Rolle bei der Anfeuchtung, Anwärmung und Reinigung der Atemluft

### 1.2.1. Zellphysiologie des Riechepithels

Jeder Duftstoff muss sich vor der Reaktion mit einem spezifischen Rezeptor in der Schleimschicht lösen, welcher die Zilien der Riechzellen bedeckt. Der Kontakt eines Duftstoffmoleküls mit einem spezifischen Rezeptor (R) löst dann eine Signalverstärkungskaskade aus (Second-messenger). Infolge der G-Protein ( $G_{olf}$ )- und Adenylatzyklasenaktivierung (AC), kommt es zu einer Erhöhung der cAMP Konzentration in der Zelle. Diese Moleküle können nun wiederum direkt unspezifische Kationenkanäle in der Membran der Riechzelle öffnen und es kommt somit zu einer Depolarisierung der Zelle. Am basalen Ende führt dieser Mechanismus zu einer Erhöhung der Aktionspotentialfrequenz, welche über den N. olfaktorius weitergeleitet wird (Hatt H 2000).

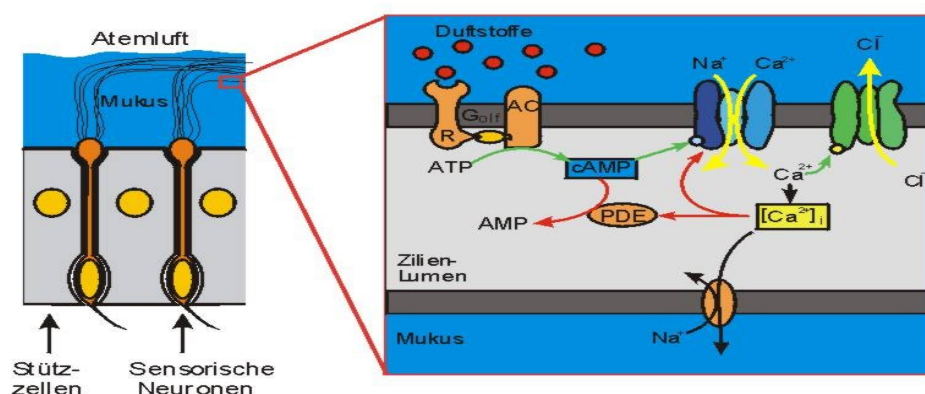


Abb. 3: Signaltransduktion am Riechepithel

Quelle: <http://www.sinnesphysiologie.de/hvsinne/riechen/otrans.htm>

Stephan Frings, Universität Heidelberg, Abt. Molekulare Physiologie, Juni 2003

Freie Nervenendigungen des N. trigeminus in der Nasenschleimhaut sowie im Mundrachenraum haben ebenfalls eine afferente Funktion für eine Geschmacks- und Geruchswahrnehmung. Stechende und beißende Empfindungen (Salzsäure, Ammoniak) sind typisch für das

nasaltrigeminale System, brennend scharf (Capsaicin) für das oraltrigeminale (Schmidt RF und Thews G 2000).

### **1.2.2. Geruchswahrnehmung**

Bei Ruheatmung wird ein Hauptteil der Geruchsstoffe gar nicht in die Regio olfactoria der Nasenschleimhaut geleitet, sondern erreicht ohne Detektion die Lunge. Dies kann als Schutzmechanismus des Riechepithels vor schädlichen Riechstoffen angesehen werden (Schneider M und Rein H 1971). Der Ager nasi ist für den Duftstofftransport bis zum Riechorgan verantwortlich. Der Einstrom der Luft in den oberen Nasengang wird durch ihn etwas erleichtert. Eine Steigerung dieser Funktion kann durch eine Schnüffelatmung und damit verbundenen Luftwirbeln erreicht werden. Untersuchungen an Säugetieren haben gezeigt, dass es durch schnüffeln besser gelingt, zwischen gleichartigen Gerüchen zu unterscheiden (Kepecs A et al. 2006). Auch beim Schlucken und Ausatmen sowie mit den damit verbundenen Verwirbellungen kommt es zu einem Geruchserlebnis (gustatorisches Riechen). Werden Duftstoffe aus der Atemluft im – die Riechzellen bedeckenden Schleim – gelöst und binden an spezifische Rezeptoren, kommt es nach Weiterleitung der entstehenden Aktionspotentiale zu einer Geruchswahrnehmung.

### **1.2.3. Nasenatmung**

Bei der Ruheatmung fließt der Hauptluftstrom durch den mittleren und unteren Nasengang. Die über das autonome Nervensystem gesteuerten Funktionen bestehen aus mehreren Komponenten. Zum einen kommt es zur Regulierung des Atemstroms und Anpassung an den momentanen Bedarf durch Veränderung des Nasenwiderstandes (je nach Blutfüllung), zum anderen wird die Atemluft auf 32°-34°C erwärmt und von Staubteilchen in Abhängigkeit von ihrer Größe bis zu 100% gesäubert. Das Anfeuchten der Luft geschieht durch Wasserverdunstung und Abgabe von Nasensekret. Erst bei behinderter Nasenatmung werden uns diese Aufgaben bewusst. Die Mundatmung wird kompensatorisch eingesetzt, was sich ungünstig auf die tieferen Atemwege auswirkt. Die Folge sind Austrocknung, Reizung und Entzündung der pharyngo-laryngo-tracheobronchialen Schleimhaut (Boenninghaus HG und Lenarz T 2000).

### **1.2.4. Sprachbildung**

Auch bei der Lautbildung nehmen die Nase sowie die Nasennebenhöhlen eine wichtige Funktion ein. Die Konsonanten m, n und ng werden ohne Verschluss des Nasenrachenraumes durch das Gaumensegel gesprochen. Die Luft strömt dabei durch die Nase aus. Bei einer verlegten Nase

(Rhinophonia clausa) ist dieser Luftstrom behindert, der Resonanzraum und die Sprache klingt tot (Boenninghaus HG und Lenarz T 2000).

### 1.2.5. Geruchsschwellen

Beim menschlichen Geruchssinn, kann eine Wahrnehmungsschwelle von einer Erkennungsschwelle unterschieden werden. Erreicht die Riechsinneszelle nur eine geringe Duftstoffkonzentration wird der Eindruck „es riecht nach etwas“ hervorgerufen, der Duft selbst aber nicht identifiziert. Bei einer etwa um den Faktor 10 höheren Konzentration kann eine Identifizierung des jeweiligen Stoffes erfolgen, d.h. er hat die Erkennungsschwelle für diesen spezifischen Stoff erreicht. Für manche Riechstoffe, wie z.B. das nach Fäkalien stinkende Skatol, genügen schon geringste Konzentrationen ( $10^{-7}$  Moleküle/cm<sup>3</sup>) um die Erkennungsschwelle zu erreichen. Die Unterschiedsschwelle gibt dagegen an, um wie viel sich die Konzentrationen zweier Proben des gleichen Duftstoffes unterscheiden müssen, damit eine andere Intensität empfunden wird. Einfluss auf diese Schwellen haben auch die Temperatur, die relative Feuchte oder hormonelle Einflüsse. Während der Schwangerschaft kann sich zum Beispiel hormonell bedingt das Riechvermögen verschlechtern, bei Hunger sinkt die Schwelle für bestimmte Duftstoffe und bei Sättigung steigt sie dagegen an (Schmidt R und Thews G 2000).

### 1.2.6. Adaptation

Nach einer gewissen Zeit nehmen wir bestimmte Gerüche wie z.B. Zigarettenrauch oder Parfüm in einem Raum gar nicht mehr wahr. Man denkt, der Duft sei verflogen. Die Adaptation beschränkt sich dabei jeweils auf eine bestimmte, reproduzierbare Gruppe von Düften (Hatt H 2000). Unter anderem sind dafür negative Rückkopplungsmechanismen verantwortlich. Calcium, das bei Stimulation in die Riechzellen fließt, aktiviert über Calmodulin das Enzym Phosphodiesterase und beschleunigt damit den Abbau des Botenstoffs cAMP. Gleichzeitig hemmt Ca/Calmodulin die cAMP-gesteuerten Kationenkanäle und unterbricht damit den Rezeptorstrom (Bradley J et al. 2001). Diese Adaptation hat eine lebenswichtige Funktion für die Informationsverarbeitung. Neue Gerüche können so schneller wahrgenommen werden und eine erforderliche Reaktion des Organismus auslösen. Unter anderem wird der anteriore piriforme Cortex als „Filter“ für Hintergrundgerüche angesehen und zeigt hauptsächlich Aktivität auf neue wechselnde Gerüche (Kadohisa M und Wilson D 2005).

### 1.3. Physiologie der Atmung

#### 1.3.1. Lungen – und Atemvolumina

Das Gasvolumen, welches sich in der Lunge befindet, bezeichnet man als Lungenvolumina, das ein- oder ausgeatmete hingegen als Atemvolumina. In der Klinik wird mit Hilfe des Pneumotachographen das Atemzugvolumen (ein- bzw. ausgeatmetes Volumen), ex-/inspiratorisches Reservevolumen (Volumen, das nach normaler Ex-/Inspiration noch aus- bzw. eingeatmet werden kann) und die Vitalkapazität bestimmt. Die Vitalkapazität umfasst das maximale Atemzugvolumen, also auch das ex- und inspiratorische Reservevolumen. Der Ganzkörper-Plethysmograph erfasst dagegen die funktionelle Residualkapazität sowie die totale Lungenkapazität (maximales Lungenvolumen). Bei einem gesunden jungen Mann beträgt die totale Lungenkapazität 7 l. Die funktionelle Residualkapazität setzt sich aus dem expiratorischen Reservevolumen sowie dem Residualvolumen zusammen. Das Residualvolumen bleibt auch nach maximaler Ausatmung (beim Gesunden etwa 1,5 l Gas) in der Lunge zurück, um ein Kollabieren der Alveolen zu verhindern. Bei verschiedenen Lungenkrankheiten, wie z.B. dem Lungenemphysem kann dieses Volumen erheblich verändert sein, die Bestimmung ist daher von großer Bedeutung. Mit Hilfe des Atemzugvolumens (0,5 l/min) und der Atemfrequenz (15/min) kann das Atemminutenvolumen berechnet werden und beträgt ca. 7,5 l/min beim gesunden, jungen, erwachsenen 70kg schweren Mann (Silbernagel S 2005). Bei Belastung, kann durch Adaptation des Atemzugvolumens, sowie der Atemfrequenz zu höheren Werten, ein größeres Atemminutenvolumen erreicht werden.

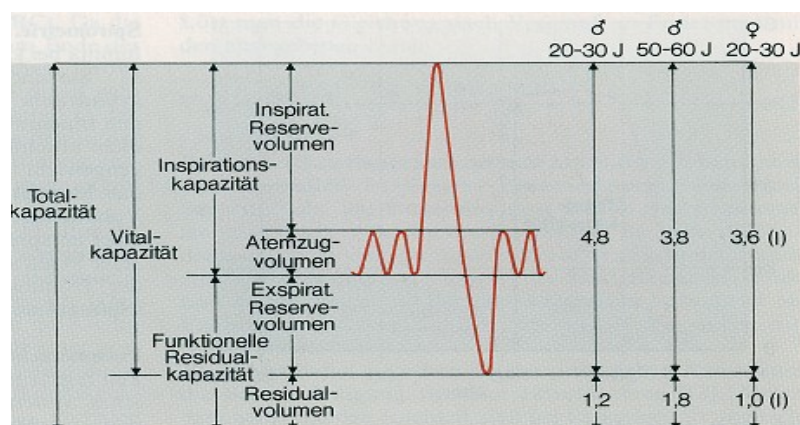


Abb. 4: Atemvolumina (Schmidt RF und Thews G 1993)

#### 1.3.2. Atemregulation

Unter Atmungsregulation versteht man die Anpassung der Lungenbelüftung an die verschiedenen Stoffwechselbedürfnisse des Organismus (Silbernagel S und Despopoulos A

2005). Bei reflektorischen Vorgängen wie Husten, Schlucken, Niesen oder sensorischer Reizung wird die Atmung ebenso variiert, wie bei schwerster körperlicher Arbeit. Eine periodische Belüftung der Lunge, durch Bewegungen des Brustkorbs und des Zwerchfells, ist eine wichtige Voraussetzung für den pulmonalen Gasaustausch. Der Atemzyklus läuft autonom ab. Willkürlich kann der Atemrhythmus nur kurzfristig variiert werden (z.B. bei Phonation).

Eine rhythmisch-tätige Neuronengruppe in der Medulla oblongata steuert die Atembewegungen, dabei können ausschließlich inspiratorisch von ausschließlich expiratorisch tätigen Neuronen unterschieden werden. Durch die abwechselnde Entladung beider Gruppen kommt es zur Ein- und Ausatmung. Die Neurone sind in der sog. ventralen respiratorischen Gruppe, entlang des Nucl. ambiguus in einem neuronalen Netzwerk lokalisiert. Die Neurone dieses Netzwerks sind nicht nur untereinander, sondern auch mit anderen Netzwerken, die den Tonus der Bronchialmuskulatur, des sympathischen und parasympathischen Nervensystems beeinflussen, synaptisch verbunden. Der zentral gesteuerte Atemrhythmus läuft in 3 Phasen ab. Während der Inspiration erfolgt die Füllung der Lungen mit Umgebungsluft. Durch eine anwachsende Aktivität in den Nerven (Nn. phrenici, Nn. intercostales externi) der inspiratorischen Muskeln, kommt es zu einer stärkeren Kontraktion des Zwerchfells und damit zur Senkung der Zwerchfellkuppel. Der Thorax wird dabei gleichzeitig, durch Aktivierung der externen Interkostalmuskeln erweitert. Während der Postinspiration beginnt die erste Phase der passiven Ausatmung, sobald die Kontraktionen des Zwerchfells und der inspiratorischen Interkostalmuskeln auch nur geringfügig nachlassen. In der darauf folgenden Expirationsphase verläuft die Ausatmung aktiv, durch Erregung und Kontraktion der Mm. intercostalis interni der unteren Thorakalsegmente und der expiratorischen Abdominal- und Lumbalmuskeln. Es kommt zu einer Erhöhung des intraabdominalen Drucks und somit zur Hebung der Zwerchfellkuppel.

Rückkopplungsmechanismen mechanischer und chemischer Art haben ebenfalls einen regulierenden Einfluss auf die Atmung. Der Hering-Breuer-Reflex bewirkt bei zunehmender Lungendehnung (Afferenz in Nn. vagi) eine Hemmung der inspiratorischen Neuronengruppe. Langsam adaptierende Dehnungsrezeptoren in den Bronchien begrenzen bei vermehrter Atmung die Atemzugtiefe. Anders wird bei vermehrter Expiration diese gehemmt und die Inspiration eingeleitet (Schmidt R und Thews S 2000). Die Atemexkursionen werden auf diese Weise begrenzt, um die Atmung ökonomisch zu halten.

Über die  $O_2$ - und  $CO_2$ -Partialdrücke regulieren die peripheren Chemorezeptoren im Glomus aorticum und Glomus caroticum das Ausmaß der Atemtätigkeit. Bei einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im Blut wird diese Information über entsprechende Nervenbahnen an das Atemzentrum geleitet. Infolgedessen werden Dehnungsrezeptoren in der Lunge aktiviert, wodurch es über vermehrte Atemarbeit wieder zu einem Anstieg der  $O_2$  Konzentration im Blut

kommt. Ein erhöhter  $\text{CO}_2$ -Partialdruck, bzw. dem damit verbundenen Anstieg des pH-Wertes im Liquor bewirkt über zentrale Chemorezeptoren ebenfalls eine vermehrte Atemtätigkeit. Es kommt zu einem Abfall der  $\text{CO}_2$  Konzentration.

Weiterhin ist es möglich die Atmung willkürlich zu beeinflussen. Die maximale willkürliche Hyperventilation kann jedoch nur für kurze Zeit aufrechterhalten werden, da es schon bald zu einer Verschiebung des Säure-Basenhaushaltes kommt und somit die chemische Atemregulation eingreift.

Außerdem gibt es noch andere Faktoren die Einfluss auf die Atmung nehmen. Zum einen kommt es bei einer Erhöhung oder Erniedrigung der Körpertemperatur zu einer vermehrten Atmung. Andererseits bewirken psychische Faktoren wie Angst und Schmerz eine Steigerung der Atemfrequenz. Besonders während der 2. Hälfte des Menstruationszyklus können Hormone einen Einfluss auf die Atmung nehmen (Silbernagel S und Despopoulos A 2005). Physiologischerweise beeinflusst die Atmung die Herzaktion. Besonders bei jungen Leuten kann man beobachten, wie bei Inspiration ein Anstieg und bei Expiration ein Abfall der Pulsfrequenz erfolgt. Bei forcierter Atmung kann sich dieser Vorgang, auch respiratorische Arrhythmie genannt, verstärken.

GERHARDT und RAUH beschrieben 1963 den Einfluss von Gerüchen auf die Atmung. BREUNINGER beschäftigte sich 1966 mit der objektiven Darstellung einer Geruchswahrnehmung bei simulierter Anosmie. Kampfer und Schwefelwasserstoff, als reine Riechstoffe, wurden 1981 von GUDZIOL verwendet, um weitere Aussagen über die Atemänderungen nach wahrgenommenen Riechreizen treffen zu können. Dass die Atmung selbst im tiefsten Schlafstadium (S 4) noch eine große Variabilität - trotz Abwesenheit der Einflüsse des Großhirns – zeigt, beschreiben SHEA et al. 1990. Zwischen den Individuen bestehen während des Tiefschlafs ähnlich große Unterschiede wie bei wachen entspannten Personen. Beim Vergleich zweier S 4 Stadien eines Probanden, fällt auf, dass sich die Atemmuster kaum unterscheiden. SHEA et al. bestätigen, dass die Variabilität der Atmung nicht nur durch Großhirneinflüsse zustande kommt, sondern dass es noch andere, bisher noch nicht erforschte Einflussfaktoren geben muss.

### **1.3.3. Gasaustausch**

Die Atmung ist eine der wichtigsten Vitalfunktionen des Menschen. Die Bedeutung besteht in der Gasaustauschfunktion, d.h. der Anreicherung des Blutes mit  $\text{O}_2$  während der Inspiration und dem Abtransport von  $\text{CO}_2$  aus dem Blut und den Alveolen während der Expiration. Die Lunge besitzt ca. 300 Millionen Alveolen, die sich über eine Gesamtfläche von  $100\text{m}^2$  verteilen (Silbernagel S und Despopoulos A 2005). Eine Vielzahl von Lungenkapillaren, welche die

Alveolen umschließen, gewährleistet den Gasaustausch. Durch die Inspiration gelangt das O<sub>2</sub>-haltige Luftgemisch in die Alveolen. Dort kommt es durch Diffusion zum Übergang von O<sub>2</sub> in das Blut, aufgrund der unterschiedlichen Druckverhältnisse in den Kapillaren und der Lunge. Über den konvektiven Transport gelangt der Sauerstoff in den Lungenkapillaren in den gesamten Blutkreislauf bis hin zu den Gewebekapillaren, um dort über den Weg der Diffusion die einzelne Zelle zu erreichen. Umgekehrt verhält es sich mit dem CO<sub>2</sub>. Dieses gelangt letztendlich mit Hilfe der Expiration aus den Alveolen in die Außenwelt.

### **1.3.4. Olfaktorespiratorischer Reflex**

Wird ein Geruch wahrgenommen, so reagiert man unbewusst mit einer Veränderung der Atmung auf den Reiz. Mit Hilfe der Respirationsolfaktometrie (siehe 2.5.2.) kann für gutachterliche Fragestellungen der olfaktorespiratorische Reflex verwendet. Als Duftstoffe dürfen jedoch nur reine Riechstoffe (z.B. H<sub>2</sub>S oder Vanillin) verwendet werden, die nur den N. olfaktorius stimulieren (Leopold D et al. 2000; Welge-Luessen A et al. 2003). So kann der Untersucher eine Aussage über die Funktionsfähigkeit des Riechsystems treffen. Werden Reizstoffe verwendet, die nur den N. trigeminus reizen (CO<sub>2</sub>) oder Mischreizstoffe, welche einen erregenden Effekt auf beide Nerven haben, kann kein reiner olfaktorespiratorischer Reflex generiert werden (Gudziol H und Wächter R 2004). Die Ausprägung einer respiratorischen Riechreizfolgereaktion ist Gegenstand vieler Forschungen. Es wird unter anderem postuliert, dass das Atemzugvolumen nach einem Stimulus umgekehrt proportional zur Reizkonzentration ist (Laing D 1983, Sobel et al. 2001, Walker et al. 2001, Warren et al. 1994). Auch Atemvolumengeschwindigkeitsänderungen können als positive Reflexantwort gewertet werden. Untersuchungen von GUDZIOL und MLYNSKI (1982) zeigten dabei in 84% einen positiven olfakto-respiratorischen Reflex bei Normalpersonen

### **1.4. Einteilung der Riechstörungen**

Riechstörungen können in quantitative und qualitative eingeteilt werden. Qualitative Störungen sind z.B. die Agnosie, das Fehlen der Fähigkeit wahrgenommene Gerüche zu erkennen. Andere, den qualitativen Störungen angehörigen Veränderungen, sind die Parosmie, Phantosmie, Pseudosmie und die olfaktorische Intoleranz. Zu den quantitativen Veränderungen gehört u. a. der vollständige Verlust des Riechvermögens, der als Anosmie bezeichnet wird. Die verminderte Empfindlichkeit auf Riechstoffe, bzw. der partielle Verlust der Riechfunktion wird als Hyposmie, die erhöhte Empfindlichkeit dagegen als Hyperosmie bezeichnet (Reiß M und Reiß G

2000). Eine der häufigsten Ursachen für eine Verminderung des Riechvermögens ist die akute virale Rhinitis. Die entzündliche Schwellung der Schleimhaut und die gesteigerte Produktion von Sekret verlegen die Riechspalte und der Duftstoff gelangt nicht zum Riechepithel. Grundsätzlich kann zwischen sinunasalen und nicht sinunasalen Riechstörungen unterschieden werden (Förster G et al. 2004a). Liegt die Ursache in der Nase, oder den Nasennebenhöhlen wird von einer sinunasalen Störung gesprochen. Meist sind schwellungsbedingte Beeinträchtigungen bzw. anatomische Gegebenheiten Grundlage für die quantitative Einschränkung. Das olfaktorische System ist dabei nicht primär betroffen, kann aber nachfolgen. Steht die Schädigung des olfaktorischen Systems primär im Vordergrund (Riechzellen, Riechbahn) spricht man von einer nichtsinunasalen Riechstörung. Virale Infekte aber auch toxische Einwirkungen auf die Riechepithelien sind ursächlich für diese Störung zu sehen.

## **1.5. Methoden zur Überprüfung des Riechvermögens**

Nicht nur in der klinischen Forschung, sondern auch in der Praxis rücken Riechstörungen immer mehr ins Blickfeld. Diese Tatsache hatte in den letzten Jahren zur Folge, dass auch der Unübersichtlichkeit der verschiedenen Methoden zur Überprüfung des Riechsinnns mehr Beachtung geschenkt wurde. Die Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie hat sich besonders für die Schaffung validierter und standardisierter Testverfahren in den letzten Jahren eingesetzt. Eine grobe Einteilung dieser Tests kann in subjektive und objektive Methoden erfolgen. Im Folgenden wird eine kurze Übersicht über die wichtigsten, in Deutschland verwendeten Verfahren gegeben.

### **1.5.1. Subjektive Methoden**

Die Verfahren zur Bestimmung des individuellen Riechvermögens müssen sicher zwischen einer Norm-, Hyp- oder Anosmie unterscheiden können. In Deutschland sind vor allem die Riechstifte „Sniffin’ Sticks“ als erweiterter Test, sowie der UPSIT in einer deutschsprachigen Version verfügbar (Delank K 1998, Förster G et al. 2004b).

Die Riechstifte nach Kobal sind in der erweiterten Version für 3 Subtests konzipiert. Die weißen Stifte enthalten jeweils einen einzigen Duftstoff und setzen diesen nach abnehmen der farblich kodierenden Kappe frei. Jeder Subtest enthält 16 Riechaufgaben für das Identifikations- und Diskriminationsvermögen, sowie für die Beurteilung der Wahrnehmungsschwelle für n-Butanol des jeweiligen Patienten. Bei der Untersuchung werden die Riechstifte mittig, in einem Abstand



von 2 cm senkrecht vor beide Nasenöffnungen gehalten. Durch das Wort „Achtung“ wird der Patient zum Riechen aufgefordert, wobei die Stifte nicht länger als 3 bis 4 Sekunden dargeboten werden. Die Bestimmung der Riechschwelle wird mit n-Butanol, in einer 1:2 Verdünnungsreihe - beginnend bei 4%, endend bei 0,00012% - ermittelt. Zuerst wird der Patient mit dem Geruch vertraut gemacht, danach werden ihm die Augen verbunden und der Versuchsleiter hält ihm nacheinander drei Stifte einer Stufe, von insgesamt 16 unter die Nase, wobei nur ein Stift auch den Geruch enthält. Der Patient muss sich für den riechenden Stift aus einem Triplet entscheiden. Die richtige Antwort wird durch einmaliges Wiederholen bestätigt. Erkennt der Teilnehmer erneut den riechenden Stift unter den drei dargebotenen, wird die erreichte Stufe notiert und das nächste – schwächer konzentrierte – Triplet angeboten. Folglich wird die Stufe notiert, bei der der Patient den riechenden Stift nicht mehr wahrnimmt. Die Triplets mit n-Butanol werden in dieser Weise in auf- und absteigender Konzentration, bis zum Erreichen von 7 Wendepunkten, vor die Nase des Versuchsteilnehmers gehalten. Das arithmetische Mittel der 4 letzten Wendepunkte ergibt die Wahrnehmungsschwelle des Patienten. Entsprechend den 16 Verdünnungsstufen ist das Ergebnis ein Wert zwischen 0 (auch stärkste Konzentration nicht wahrgenommen) und 16 (maximale Verdünnung erkannt), wobei aufgrund der Mittelung  $\frac{1}{4}$  Stufen möglich sind.

Das Diskriminationsvermögen wird ebenfalls mit insgesamt 16 Triplets untersucht. Bei verbundenen Augen, werden dem Patienten nacheinander (mind. 20 s Abstand) drei Riechstifte eines Triplets dargeboten, wobei zwei den gleichen Duftstoff enthalten und derjenige benannt werden soll, welcher anders riecht als die beiden anderen. Das Ergebnis ist eine ganze Zahl zwischen 0 (kein Triplet diskriminiert) und 16 (alle Triplets korrekt diskriminiert). Ein weiterer Subtest ist der Identifikationstest. In überschwelliger Intensität werden 16 Duftstoffe angeboten. Der Patient erhält für jeden Riechstift eine Multiple-Choice Auswahl und muss sich für eine, von insgesamt vier zur Wahl stehenden Geruchsbezeichnungen entscheiden. Das Testergebnis ist eine ganze Zahl zwischen 0 und 16.

Anschließend erfolgt eine Zusammenfassung der drei Einzelergebnisse zum so genannten SDI-Wert, welcher eine Zuordnung des individuellen Riechvermögens zu einer An-, Hyp- oder Normosmie ermöglicht (Hummel T et al. 1997, Wolfensberger M und Schnieper I 1999, Förster G et al. 2004b, Hummel T et al. 2007a). Die Stifte können für ca. 400 Untersuchungen verwendet werden und sind ein halbes Jahr haltbar. Die weite Verbreitung im deutschsprachigen Raum sowie eine umfangreiche Validierung und geringe Materialkosten gehören zu den Vorteilen dieses Tests (Förster et al. 2004b).

Ein weiterer Test zur Überprüfung des Riechvermögens ist der UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test). Die Duftstoffe sind mikroverkapselt auf 40 Karten aufgebracht und können durch Rubbeln mit einem Bleistift mechanisch geöffnet werden. Der Patient erhält eine Auswahlliste mit vier verschiedenen Begriffen, anhand derer er die verschiedenen Duftstoffe identifizieren muss. Das individuelle Riechvermögen kann mit Hilfe dieses Tests gut in An-, Hyp- oder Normosmie eingeteilt werden, je nach dem wie viele Riechstoffe richtig identifiziert worden sind. Die Vorteile dieses Tests bestehen in der langen Haltbarkeit sowie seiner guten Validierung. Er kann vom Patienten selbst durchgeführt werden. Seine hohen Kosten gelten als Nachteil. In den USA gilt dieser Test als Standardverfahren zur Untersuchung des individuellen Riechvermögens. In einer leicht veränderten Version liegt er seit dem Jahr 2000 auch in einer deutschen Version vor.

### **1.5.2.Objektive Methoden**

Für die im vorangegangenen beschriebenen Tests bedarf es stets einer aktiven Mitarbeit des Patienten um zu einer Aussage über die Güte des Riechvermögens zu gelangen. Macht ein Patient absichtlich falsche Angaben, werden die Testergebnisse verfälscht und die Methode ist nicht aussagekräftig. Auch die Anwendung bei Kindern kann problematisch werden. Für diesen Fall stehen objektive Verfahren wie zum Beispiel die Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale (OEPs) zur Verfügung. Hierzu wird ein Flussolfaktometer nach Kobal verwendet um kurze Riechreize applizieren zu können, ohne dabei eine taktile Reizung der Nasenschleimhaut hervor zu rufen. Als Duftstoff wird häufig Schwefelwasserstoff verwendet. Sind keine Potentiale bei einer Reizkonzentration zwischen 2 und 6ppm registrierbar, kann davon ausgegangen werden, dass der Patient an einer hochgradigen Hyposmie oder einer Anosmie leidet. Idealerweise werden die OEPs zusammen mit chemosensibel evozierten Potentialen (CSEPs) abgeleitet. Diese CSEPs entstehen durch trigeminale Schmerzreize, z.B. auf CO<sub>2</sub> Gas und dienen als Positivkontrolle. Liegt bei einem Patienten eine Anosmie vor, fehlen die OEPs, die CSEPs dagegen sind vorhanden. Dieses Verfahren wird hauptsächlich für gutachterliche Fragestellungen verwendet, um z.B. Rentenbegehren aufgrund einer angeblichen Riechstörung zu entlarven. Weiterhin erlangt die Ableitung von OEPs u.a. auch in der wissenschaftlichen Erforschung einiger neurologischer Krankheitsbilder zunehmend klinische Relevanz. Bereits in Frühstadien des M. Alzheimer, M. Parkinson, der multiple Sklerose und der amyotrophen Lateralsklerose zeigen sich OEP-Veränderungen.

Ein objektivierendes Verfahren stellt die Respirationsolfaktometrie dar. Auch hier ist das Ergebnis unabhängig von den Angaben des Patienten. Bei einer regelmäßigen Ruheatmung wird

ein Riechreiz mit Hilfe des Flußfaktometers (s. Abb. 5) inspirationssynchron gegeben und anschließend über ein Differenzdruckmanometer respiratorische Riechreizfolgereaktionen registriert.

Akustische und visuelle Störfaktoren werden durch Verblendung und Vertäubung ausgeschlossen. Es werden fünf regelmäßige Atemzyklen vor Gabe des Reizes aufgezeichnet, sowie die Atemzyklen während und nach der Reizgabe. Auf diese Weise kann ein Vergleich der Atmung vor und nach dem Reiz erfolgen. Grundlage dieses Verfahrens ist der olfaktorespiratorische Reflex. Trigeminale Reize können wieder als Positivkontrolle dienen.



Abb. 5: Olfaktometer OM2s der Firma burghart Medizintechnik  
<http://www.burghart.net/medizintechnik/index.php?p1=produkte&p2=olfaktometrie&p3=om2s>

## 2. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung folgender Fragen:

- Wie stark schwankt die Ruheatmung von hyposmischen Patienten?
- Wie können die Schwankungen der Ruheatmung statistisch ausgewertet werden?
- Wie viele Reize wurden von den Patienten wahrgenommen, bzw. nicht wahrgenommen?
- Wann kann von einer Reaktion, d.h. einer signifikanten Änderung der Atmung nach einem Reiz gesprochen werden?
- Gibt es Reaktionen auf nicht wahrgenommene Reize?
- Wie viele Reaktionen gab es in den einzelnen Parametern auf wahrgenommene bzw. nicht wahrgenommene Reize?
- Gibt es eine Neigung der Patienten, in einem Atemparameter besonders häufig zu reagieren?
- Gibt es eine Neigung auf eine Reizkonzentration besonders häufig zu reagieren?
- Wie viele Reaktionen gibt es jeweils in den verschiedenen Reizatemzügen?
- Wird die Dauer eines Parameters bei einer respiratorischen Riechreizfolgeaktion verkürzt oder verlängert?
- Wie groß ist das Ausmaß einer Reaktion bei Riechreizwahrnehmung?
- Gibt es eine Korrelation zwischen der Reaktionshäufigkeit und dem SDI-Wert der Patienten?

### **3. Methodik**

#### **3.1. Auswahl der Probanden**

Für diese Arbeit sollten alle Untersuchungen an hyposmischen Patienten durchgeführt werden. Um geeignete Personen mit diesem Kriterium zu finden, wurde mit Hilfe der Sniffin' Sticks nach Kobal das Patientengut der HNO Klinik in Jena untersucht. Speziell wurde der Test bei 124 Patienten vor einer Operation an den Nasennebenhöhlen (bei Pansinusitis oder Polyposis nasi), bzw. mind. 6 Tage danach angewendet. Diese Patienten leiden oft an einer Einschränkung der Riechfunktion, d.h. sie sind hyposmisch (Doty R und Mishra A 2001; Savovic S et al. 2004). Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 7 Monaten (September 2006 bis März 2007) ausgewählt sowie anschließend untersucht. Nach Überprüfung der jeweiligen Güte des Riechvermögens mit Hilfe der Sniffin' Sticks, wurde ein altersbezogener SDI-Wert (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) errechnet. Da in dieser Arbeit respiratorische Riechreizfolgereaktionen bei hyposmischen Patienten untersucht werden sollten, durfte dieser Wert nicht unter 16 (Schwelle zur Anosmie) und nicht über einer altersnormierten Höchstgrenze (Schwelle zur Normosmie) liegen (Kobal G et al. 2000). Die SDI-Werte, d.h. Obergrenzen zur Normosmie neuerer Literatur (Hummel T et al. 2007b) liegen in den einzelnen Altersgruppen teilweise auf niedrigerem Niveau. Die Auswahl der Patienten dieser Studie bezieht sich allerdings auf Werte aus dem Jahr 2000, da die neuen Daten zu Beginn der Studie noch nicht vorlagen. Weiterhin sollten beide Nasenseiten etwa gleich gut durchgängig sein, es durften keine neurologischen Erkrankungen oder eine Septumperforation vorliegen. Insgesamt 33 Patienten, darunter 18 männliche und 15 weibliche Personen, erfüllten diese Kriterien. Der älteste Patient war 72 Jahre, der jüngste Patient 18 Jahre alt (durchschnittliches Alter 55 Jahre). Alle Patienten wurden im Vorfeld der Untersuchung ausgiebig über den Versuchsablauf aufgeklärt, sowie über die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme informiert. Sie konnten den Versuch jederzeit abbrechen. Vor Beginn der Untersuchungen wurde bei der Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena ein Antrag zur Versuchsdurchführung gestellt und genehmigt.

#### **3.2. Apparateaufbau**

##### **3.2.1. Flussolfaktometer**

Für die Reizapplikation wird ein von Kobal beschriebenes Flussolfaktometer, vom Typ OM 2S der Firma Heinrich Burghart, Wedel, Deutschland verwendet. Der Vorteil dieses Olfaktometers besteht in der artefaktfreien Darbietung der Duftreize, d.h. außer der Riechrezeptoren werden

durch die Impulse weder Thermo-, noch Mechanorezeptoren simultan stimuliert (Kobal G, 1981, Kobal G und Hummel C 1988, Thürauf N et al. 1993). Es können die Reizlänge, sowie die Interstimulusintervalle und die Konzentration des zu applizierenden Riechstoffes vom Versuchsleiter einfach eingestellt und bei Bedarf verändert werden. Die - das Olfaktometer verlassende - Luft wird mit Wasserdampf angereichert, so dass eine Luftfeuchtigkeit von 80% erreicht wird. Das ausströmende Gas wird auf 37°C erwärmt.

Die folgende Abbildung stellt die Schaltmechanismen des Olfaktometers bei Neutralluftzufuhr (A) sowie bei Reizgabe (B) dar.

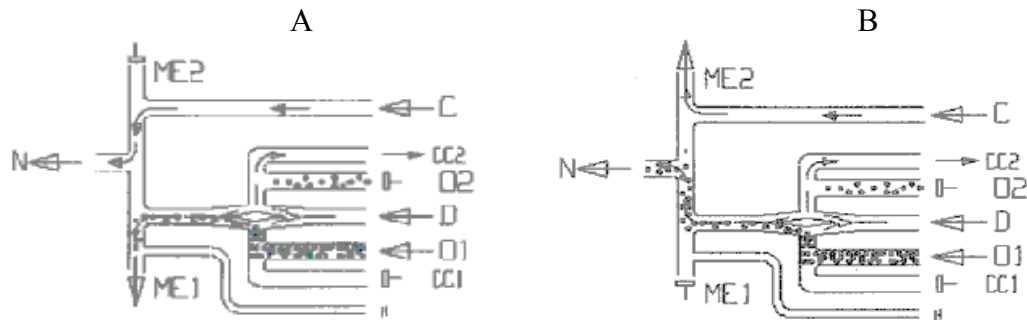


Abb. 6: Flußmethode des Olfaktometers bei A) Neutralluftzufuhr und B) bei Reizapplikation  
Zeichenerklärung:

ME1: Main Exhaust 1	CC2: Cross Current	O1: Odorant 1 (hier H <sub>2</sub> S)
ME2: Main Exhaust 2	D: Dilutionsluft	N: Nase
CC1: Cross Current	O2: Odorant 2 (nicht verwendet)	

Die Abbildung A zeigt die Gasströme bei Neutralluftapplikation. Die nicht riechende Luft aus Leitung D wird mit Duftstoff beladener Luft (schwarze Kugeln) aus O1 vermischt und durch die Leitung ME1 abgesaugt und verworfen. Da gleichzeitig die Absaugung ME2 geschlossen ist, erreicht nur die Neutralluft aus Leitung C den Olfaktometerausgang und somit die Nase (N) des Patienten. Die Abbildung B zeigt die Gasströme bei Reizapplikation. Soll es zu einer Reizung kommen, muss die Absaugung ME2 geöffnet und die Leitung ME1 verschlossen werden. In diesem Schaltzustand, wird die Neutralluft aus Leitung C abgesaugt und nur das Gemisch aus Dilutionsluft (Leitung D) zusammen mit Duftstoff beladener Luft (Leitung O1) erreicht die Nase des Patienten. Der Umschaltvorgang benötigt ca. 20 ms. Neben dem Mechanismus des unterdruckgesteuerten ventillosen Schaltstücks, ist vor allem ein Magnetventil an der schnellen und artefaktfreien Reizapplikation beteiligt. Die apparative Latenz zwischen Triggerimpuls und Stimulusaustritt am Exit des Olfaktometers beträgt ca. 200 ms.

### 3.2.2. Duftstoffauswahl

Zur Verwendung in dieser Studie kam Schwefelwasserstoff (H<sub>2</sub>S), da dieser als reiner N. olfaktorius Reizstoff gilt, d.h. nur den Riechnerv stimuliert (Kobal G und Hummel T 1988;

Cometto-Muniz J und Cain W 1993). Dieser Stoff besitzt einen gasförmigen Aggregatzustand und ist in Wasser, sowie in organischen Lösungsmitteln löslich. Schon in geringer Konzentration kommt es zum typischen Geruch nach faulen Eiern. In der Natur kommt Schwefelwasserstoff in unterschiedlichem Maße in Erdöl, Erdgas sowie in vulkanischem Gas vor. Weiterhin entsteht dieses Gas bei Fäulnis- und Zersetzungsprozessen von Biomasse und bei Abbauvorgängen im menschlichen Darm. Laborchemisch kann man Schwefelwasserstoff aus Salzsäure und Eisensulfid herstellen (siehe Abbildung 7).

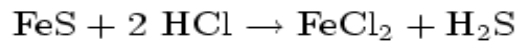


Abb. 7: Aus Eisensulfid und Salzsäure entsteht Eisen(2)-Chlorid und Schwefelwasserstoff

Eine schädigende Wirkung für den Menschen besteht erst ab Konzentrationen weit höher als den in dieser Arbeit verwendeten. Ab einer Konzentration von ca. 20 ppm (parts per million) kommt es bei längerer Einwirkung zu Hornhautschäden, ab 100 ppm sind Reizungen der Schleimhäute des Auges sowie der Atemwege beschrieben worden. Die Geruchsrezeptoren werden ab einer Konzentration von 250 ppm betäubt, zu Bewusstlosigkeit und Krämpfen kommt es ab 500 ppm (Gerber D et al. 1991). Dem Schwefelwasserstoff sind jedoch auch heilende Wirkungen zu zusprechen. In geringen, nicht gesundheitsschädlichen, aber dennoch mit der Nase wahrnehmbaren Konzentrationen wird dieses Gas auch in manchen Kurbädern verwendet. Als Quellwasser mit natürlich hohem Gehalt an Schwefelwasserstoff, hilft es bestimmte Hautkrankheiten zu lindern. In Studien zu Magengeschwüren bei Ratten, zeigte es verstärkende Wirkung beim Heilungsprozess (Wallace JL et al. 2007). Schwefelwasserstoff ist in Druckgasflaschen in der Konzentration von 10 ppm verfügbar. Um die Ergebnisse dieser Arbeit vergleichbar mit vorangegangenen Untersuchungen des Riechsystems zu gestalten, sollte der Duftstoff in einer schwachen, einer mittleren sowie einer starken Konzentration appliziert werden. Aus diesem Grund wurden analog zu WAJNERT (2003), ROSENBUSCH (2006) und DIEMER (2007) die Schwefelwasserstoffkonzentrationen von 0,5 ppm, 2 ppm und 4 ppm verwendet. Der Riechstoff wurde wie im Punkt 4.2.1. beschrieben mit Neutralluft verdünnt, sodass es insgesamt zu einem Fluss von 8l/min kam und sich die Konzentrationen wie folgt ergaben:

0,5 ppm H<sub>2</sub>S: 0,4l/min 10 ppm H<sub>2</sub>S und 7,6l/min Neutralluft

2 ppm H<sub>2</sub>S: 1,6l/min 10 ppm H<sub>2</sub>S und 6,4l/min Neutralluft

4 ppm H<sub>2</sub>S: 3,2l/min 10 ppm H<sub>2</sub>S und 4,8l/min Neutralluft

### 3.2.3. Triggerung des Reizzeitpunktes

Um eine Reizung präzise zu Beginn der Inspiration zu gewährleisten, mussten verschiedene Bedingungen Beachtung finden. Dazu wurde die dem Rechner in Echtzeit zur Verfügung

stehende Atemdruckkurve genutzt, um den Beginn der Inspiration zu ermitteln. Um eine Änderung der Atmung auf einen Reiz erkennen zu können, sollten 5 Atemzüge vor Reizgabe regelmäßig sein. Über die Regelmäßigkeit von 5 Atemzügen informierte der Computer den Versuchsleiter mit Hilfe einer grünen Lampe. Nur bei Gleichmäßigkeit der Ruheatmung, wurden die Reize automatisch vom Computer gegeben. Basierend auf den 5 regelmäßigen Inspirationen, errechnete das Programm online ein Zeitintervall, nach dem die nächste Inspiration erfolgen musste. Nach Ablauf dieses Zeitintervalls war das Reizgas bereits am Olfaktometerausgang und damit direkt zum Inspirationsbeginn vor der Nase des Patienten. Es wurde in dieser Studie ein Prototyp des beschriebenen LabView Programms verwendet. Ein Mitarbeiter der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Dr.-Ing. Holger Lehnich, programmierte die online Bewertung der Ruheatmung. Zum ersten Mal wurde dieses Programm in einer Studie verwendet.

### **3.2.4. Atemregistrierung**

Für die Atemregistrierung fand ein Differenzdruckmanometer der Firma Sensing and Control Honeywell Inc., Golden Valley, USA Verwendung. Es wurde ein Ausgang des Manometers mit Hilfe eines ca. 12 cm langen Polyethylenschlauches mit der als - vom Patienten momentan subjektiv - schlechter durchgängig bewerteten Nasenseite verbunden. Das entsprechende Vestibulum nasi wurde schließlich mit einem kleinen Stück Schaumstoff verschlossen. Der andere Eingang des Differenzdruckmanometers stand mit der Umgebungsluft in Verbindung. Die Atemdruckschwankungen wurden in analoge Spannungswerte umgewandelt, mit Hilfe einer A/D Wandlerkarte vom Typ AT-MIO-16XE-50 der Firma National Instruments, Austin, USA alle 1/200 Sekunden registriert. Durch ein, von der Arbeitsgruppe WÄCHTER (2003) sowie der Arbeitsgruppe RAUH (2005), entwickeltes bzw. spezialisiertes LabView Programm kam es zur Darstellung der Daten als Atemdruckkurve (Abbildung 8), welche von nun an als Rohmaterial für die weitere Auswertung zur Verfügung stand. Außerdem wurden die subjektive Wahrnehmung der Patienten sowie der Zeitpunkt der Reizapplikation aufgezeichnet.



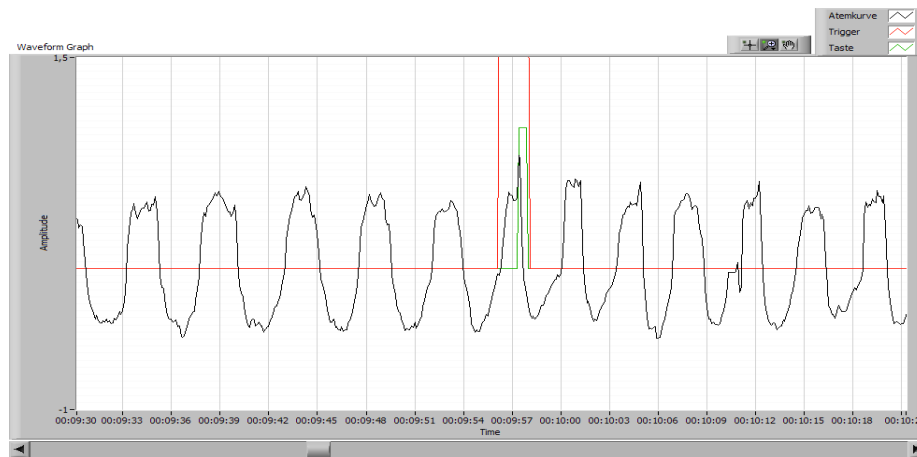


Abb. 8: Programmoberfläche LabView, Atemdruckkurve (schwarz), Reizgabe (rot), subjektive Wahrnehmung (grün)

### 3.3. Versuchsdurchführung

Die Versuchsreihe fand in einem gut belüfteten Raum, über einen Zeitraum von 7 Monaten statt. Die Patienten wurden mit dem Versuchsaufbau, sowie mit den einzelnen Gerätschaften vertraut gemacht. Danach konnte der jeweilige Patient in einem bereitgestellten Stuhl platz nehmen, an dem Kopf-, Arm-, und Fußlehne individuell verstellbar waren. Hatten sich die Patienten an diese Situation gewöhnt, wurde die – vom Patienten subjektiv beschrieben - besser durchgängige Nasenseite mit dem Verbindungsstück des Olfaktometersausganges verbunden, d.h. es wurde ca. 4 mm in den Nasenvorhof eingebracht. Das Verbindungsstück war ein 4 cm langer Polyethylenschlauch mit einem Durchmesser von 8 mm und wies 8 Perforationen mit dem Durchmesser von jeweils 4 mm auf. Die unterschiedliche Größe des jeweiligen Vestibulum nasi, konnte durch Verwendung verschiedener Durchmesser der Schläuche berücksichtigt werden, sodass keiner der Patienten eine Behinderung der Nasenatmung verspürte und eine gerichtete Applikation der Neutral- und Reizluft möglich war (siehe Abbildung 8). Die andere Nasenseite wurde mit dem Differenzdruckmanometer über einen 12 cm langen Polyethylenschlauch verbunden und mit Hilfe eines kleinen Stück Schaumstoffs abgedichtet. Eine Ablenkung durch auditive Einflüsse, wurde durch Verwendung von „weißem Rauschen“ (60 dB) verhindert. Für die optische Ablenkung schauten die Patienten in ca. 1 Meter Abstand auf eine 40x30 cm große Fotografie mit einem Landschaftsmotiv. Um die subjektive Wahrnehmung der Reize zu registrieren, bekamen die Patienten einen leichtgängigen Tastschalter in die Hand, mit der Aufforderung diesen bei Wahrnehmung eines Stimulus zu betätigen. Die Abbildung 9 veranschaulicht die Versuchsdurchführung und zeigt einen Patienten während des Versuches.



Abb. 9: Patient während der Versuchsdurchführung

Bilderklärung aus Patientensicht:

Die Reizung erfolgt über das rechte Vestibulum nasi.

Im linken Vestibulum nasi wird über einen Polyethylenschlauch, welcher mit dem Differenzdruckmanometer verbunden ist, die Atmung registriert.

Über Kopfhörer mit „weißem Rauschen“ wird der Patient vertäubt.

Die Patienten bekamen die Gelegenheit, es sich unter diesen Umständen so bequem wie möglich zu machen. In der Zwischenzeit nahm der Versuchsleiter in einem Abstand von ca. 2 m hinter dem Rechner platz. Dem Patienten war es unmöglich, die Tätigkeit des Versuchsleiters zu sehen. Es wurde das LabView Programm für die Atemregistrierung gestartet und der jeweilige Patient instruiert, so ruhig und gleichmäßig wie möglich zu atmen und bei Reizwahrnehmung den Schalter zu betätigen. Bei computer- und visuellgestützter gleichmäßiger Ruheatmung (mindestens 5 Ruheatemzüge) kam es zu einer automatischen computergesteuerten Reizapplikation zum errechneten nächsten Inspirationszeitpunkt. In einem Vorversuch wurde getestet, ob die Patienten die schwächste  $\text{H}_2\text{S}$  Konzentration (0,5 ppm) wahrnehmen. Die genannte Konzentration wurde 3-malig für jeweils 2 s mit einem Interstimulusintervall von mindestens 60 s appliziert. Kam es zur Wahrnehmung (durch Knopfdruck vom Patienten signalisiert) wurde der Patient von der Versuchsdurchführung ausgeschlossen und als ungeeignet eingestuft, da es für diese Untersuchung wichtig war, Reize auch unterhalb der Wahrnehmungsschwelle zu applizieren, um eine eventuelle subkortikale Reaktion hervorzurufen. Wurde keiner dieser schwachen Stimuli erkannt, konnte der Hauptversuch gestartet werden. Den Patienten wurden die 3 verschiedenen Konzentrationen in randomisierter Reihenfolge jeweils 5mal für je 2 s dargeboten (siehe Tabelle 1). Die durchschnittliche Länge der Versuchsdurchführung betrug 36,5 Minuten. Die Patienten wurden im Vorfeld der Untersuchung informiert, dass es sich um unterschiedliche Konzentrationen handelt, nicht jedoch in welcher Reihenfolge die Stimuli dargeboten werden. Zwischen den insgesamt 15 Reizen betrug das Interstimulusintervall jeweils mindestens 60 s, um eventuelle Adaptationseffekte zu vermeiden. Die Reize wurden nur bei einer gleichmäßigen Ruheatmung (visuell und online bewertet) appliziert. Trat nach Ablauf des Interstimulusintervalls keine Gleichmäßigkeit in der Atmung auf, wurde das Intervall so verlängert, bis der Patient wieder eine regelmäßige Ruheatmung hatte. Die Pause wurde vom Versuchsleiter genutzt ein Protokoll über die Wahrnehmung und eventuelle Zwischenfälle (Husten, Niesen, etc.) zu führen, sowie die Konzentration bei Bedarf umzustellen.

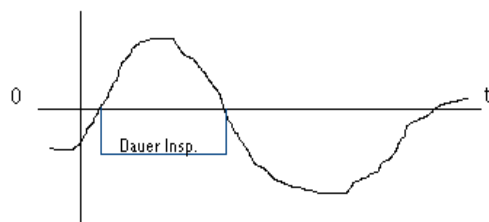
Tabelle 1: Reiznummer, - Qualität, - Quantität, Dauer des Interstimulusintervalls

Reiznummer	Reizqualität	Reizquantität	Dauer Interstimulusintervall
1	H <sub>2</sub> S	schwach (0,5 ppm)	Mindestens 60 s
2	H <sub>2</sub> S	Mittel (2 ppm)	Mindestens 60 s
3	H <sub>2</sub> S	Stark (4 ppm)	Mindestens 60 s
4	H <sub>2</sub> S	Schwach (0,5 ppm)	Mindestens 60 s
5	H <sub>2</sub> S	Schwach (0,5 ppm)	Mindestens 60 s
6	H <sub>2</sub> S	Mittel (2 ppm)	Mindestens 60 s
7	H <sub>2</sub> S	Stark (4 ppm)	Mindestens 60 s
8	H <sub>2</sub> S	Stark (4ppm)	Mindestens 60 s
9	H <sub>2</sub> S	Mittel (2 ppm)	Mindestens 60 s
10	H <sub>2</sub> S	Mittel (2 ppm)	Mindestens 60 s
11	H <sub>2</sub> S	Schwach (0,5 ppm)	Mindestens 60 s
12	H <sub>2</sub> S	Stark (4 ppm)	Mindestens 60 s
13	H <sub>2</sub> S	Mittel (2 ppm)	Mindestens 60 s
14	H <sub>2</sub> S	Schwach (0,5 ppm)	Mindestens 60 s
15	H <sub>2</sub> S	Stark (4 ppm)	Mindestens 60 s

### 3.4. Parameterermittlung

Wie in 3.2.4 beschrieben, wurde zur Atemregistrierung ein von der Arbeitsgruppe WÄCHTER (2003) entwickeltes und ein von der Arbeitsgruppe RAUH (2005) spezialisiertes LabView Programm verwendet, welches die Atmung registriert und einzelne Parameter ermittelt. WAJNERT (2003), ROSENBUSCH (2006) und DIEMER (2007) verwendeten in ihren Arbeiten folgende Parameter zur Überprüfung der Ruheatmung: Dauer der Inspiration, Fläche unter der Inspiration, Dauer der Expiration, Fläche unter der Expiration. In den genannten Arbeiten zeigte sich, dass zur Bewertung der Gleichmäßigkeit der Ruheatmung vorrangig die Dauer der Inspiration, bzw. die Dauer der Expiration geeignet ist. In Voruntersuchungen wurden in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die Fläche der In – und Expiration als die beiden unregelmäßigsten Parameter erkannt. Am stabilsten erwiesen sich auch hier die Parameter der Dauer. Deshalb wurde sich bei der Auswertung der Ruhe – und Reizatmung nur auf die Dauer gestützt. Die Ergebnisse der Voruntersuchung für die Fläche der Ex – und Inspiration kommen in dieser Arbeit aus diesem Grund nur am Rande Darstellung.

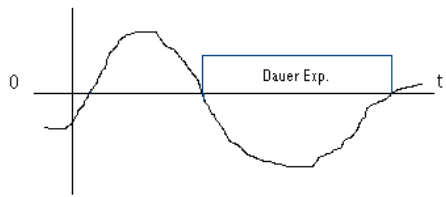
Parameter 1 (P1): Dauer der Inspiration (DIN)



Die Dauer der Inspiration bezeichnet den Abschnitt der Atemdruckkurve vom Beginn der Inspiration (Werte größer als Null) bis zum Beginn der Expiration (Werte kleiner als Null).

Abb. 10: Atemdruckkurve, Dauer der Inspiration blau markiert

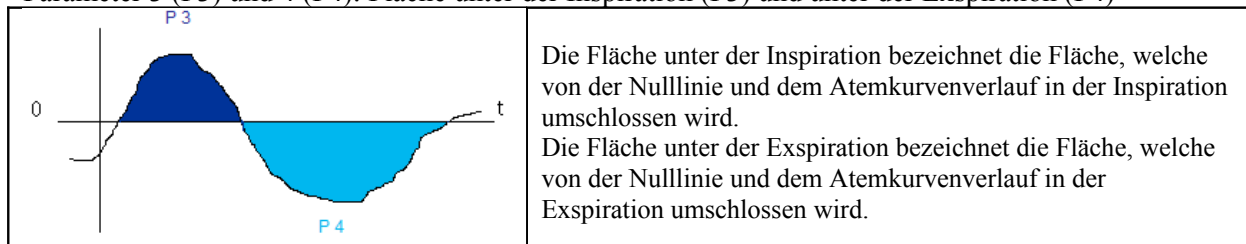
Parameter 2 (P2): Dauer der Expiration (DEX)



Die Dauer der Expiration bezeichnet den Abschnitt der Atemdruckkurve von Beginn der Expiration (Werte kleiner als Null) bis zum Beginn der Inspiration (Werte größer als Null).

Abb. 11: Atemdruckkurve, Dauer der Expiration blau markiert

Parameter 3 (P3) und 4 (P4): Fläche unter der Inspiration (P3) und unter der Expiration (P4)



Die Fläche unter der Inspiration bezeichnet die Fläche, welche von der Nulllinie und dem Atemkurvenverlauf in der Inspiration umschlossen wird.  
Die Fläche unter der Expiration bezeichnet die Fläche, welche von der Nulllinie und dem Atemkurvenverlauf in der Expiration umschlossen wird.

Abb. 12: Atemdruckkurve, Fläche unter der Inspiration dunkelblau, Fläche unter der Expiration hellblau markiert

### 3.5. Betrachtung und Beurteilung der Ruheatmung

Bevor ein Riechreiz appliziert werden konnte, musste der Patient eine gleichmäßige Ruheatmung aufweisen. Die Beurteilung der Gleichmäßigkeit erfolgte zum einen rechnerisch gestützt d.h. offline, auf der Grundlage der Daten, welche mit dem in 3.2.4. erwähnten LabView Programm erfasst wurden. Zum anderen konnte der Versuchsleiter auf dem Bildschirm – online - anhand eines optischen Signals erkennen, ob die Atmung ruhig und gleichmäßig ist oder nicht (LabView Programm Dr.-Ing. H. Lehnich). Erschien dieses Signal wurde nach Ablauf des errechneten Zeitintervalls, nach dem die nächste Inspiration erfolgen sollte (siehe 3.2.3.), der Reiz ausgelöst. Grundlage dieser computergestützten online Bewertung, ist der vom Computer automatisch ermittelte Variationskoeffizient für 5 aufeinander folgende Atemzüge. Dieser ist definiert als Standardabweichung geteilt durch den Mittelwert.

$$VK = s / x \quad (\text{falls } x > 0)$$

Der Variationskoeffizient (VK) ermöglicht die Vergleichbarkeit von Streuungswerten mit unterschiedlich großen arithmetischen Mittelwerten über den Bezug der einzelnen Standardabweichungen auf ihre individuellen arithmetischen Mittelwerte. Dieses Maß ist dimensionslos und nur für verhältnisskalierte Merkmale geeignet (Weiß C und Rzany B 2008). In der medizinischen Statistik ist ein Streuungsmaß von 0,1 für den VK üblich. Liegt der Wert über 0,1 oder 10%, so heißt das, er weicht signifikant ab und ist für die weitere Auswertung ungeeignet. Auf die Ruheatmung bezogen bedeutet ein Wert größer als 0,1 (grau markiert in Tabelle 2), dass sie unregelmäßig ist und nicht verwendet werden kann. Alle Daten wurden

anschließend wie in der Tabelle 2 zu sehen aufbereitet und in eine übersichtliche Form für die weitere Betrachtung der Aufgabenstellung gebracht.

Tabelle 2: Beispiel eines Atemkomplexes für den 14. Reiz (0,5ppm) eines Patienten

H <sub>2</sub> S schwach				
Atemzüge	Dauer In.	Fläche In.	Dauer Ex.	Fläche Ex.
1. Ruheatemzug	1,175	0,607	2,230	0,671
2. Ruheatemzug	1,275	0,584	2,065	0,627
3. Ruheatemzug	1,150	0,536	2,440	0,611
4. Ruheatemzug	1,140	0,552	2,310	0,679
5. Ruheatemzug	1,295	0,820	1,930	0,829
1. Reizatemzug	1,100	0,529	2,075	0,598
2. Reizatemzug	1,150	0,628	2,350	0,716
Mittelwert Ruheatmung	1,207	0,620	2,195	0,683
STABW Ruheatmung	0,073	0,115	0,201	0,086
MWR - STABW	1,134	0,505	1,994	0,597
MWR + STABW	1,280	0,735	2,396	0,770
Variabilitätskoeffizient Ruheatmung	0,060	0,186	0,092	0,126
Ruheatemzug ist...	geeignet	ungeeignet	geeignet	ungeeignet
P für 1. Reizatemzug	0,070	X	0,275	X
P für 2. Reizatemzug	0,216	X	0,780	X

Die aufgezeichnete Atmung wurde in Atemkomplexe (AK), d.h. 5 Ruheatemzüge sowie den 1. bis 5. Reizatemzug eingeteilt. Als Ruheatemkomplexe (RAK) werden dagegen nur die 5 Ruheatemzüge zusammengefasst (Abbildung 13). Für jede Reizkonzentration bzw. Reiznummer entstand ein Bild wie in Tabelle 2.

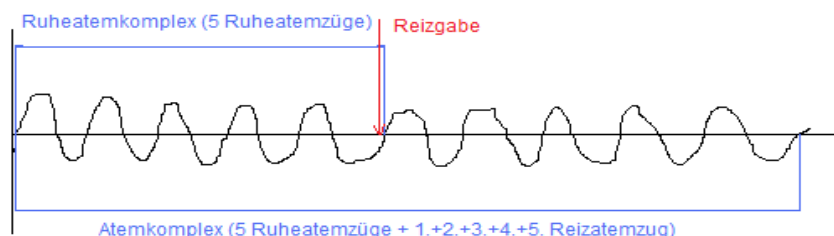


Abb. 13: Atemkurve, Einteilung in Atemkomplex und Ruheatemkomplex

In ihren Untersuchungen zur Ruheatmung, erkannten DIEMER (2007) und ROSENBUSCH (2006), dass für die Auswertung der Ruheatmung lediglich die Parameter der Dauer der Inspiration, sowie die Dauer der Expiration am stabilsten waren und somit am besten für die Betrachtung und Auswertung der Ruheatmung sowie Reizatmung geeignet sind. In dieser Arbeit wurde sich bei der Auswertung der Rohdaten auch auf diese beiden Parameter beschränkt.

### 3.6. Betrachtung und Beurteilung der Reizatmung

Grundlage der Betrachtung der Reizatmung stellt die Beurteilung der Ruheatmung dar. Erst eine regelmäßige Ruheatmung mit 5 gleichmäßigen Ruheatemzügen macht eine anschließende Auswertung der Reizatemzüge möglich. Es wurde jeweils der 1. und 2. Reizatemzug, sowie die

Atemzüge 3 bis 5 nach dem Reiz betrachtet, wenn eine gleichmäßige Ruheatmung vorlag. Mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsrechnung erfolgte die Auswertung der Reizatmung. Aufgabe der Wahrscheinlichkeitsstatistik ist es, die Realität durch ein statistisches Modell hinreichend genau zu beschreiben und anhand dieses Modells Gesetzmäßigkeiten herzuleiten und Wahrscheinlichkeiten zu bestimmen (Weiß C und Rzany B 2008). Es wurde der „p-Wert“ eingeführt. Er gibt an, ob der Patient auf einen Reiz reagiert hat oder nicht. Es wurde von einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  ausgegangen. Die Grenzen des „p-Wertes“ wurden auf 0,025 bzw. 0,975 festgelegt. Liegt der Wert zwischen diesen beiden Grenzen so ist von keiner Änderung der Atmung auszugehen. Ist er kleiner als 0,025 bzw. größer als 0,975, so kann man von einer Reaktion auf den Reiz sprechen. In der Tabelle 3 ist ein Beispiel für eine Änderung der Atmung auf einen Stimulus veranschaulicht.

Tabelle 3: Beispiel für 13. Reizung (4ppm), Reaktion im 1. und 2. Reizatemzug grau markiert

Atemzüge	Dauer In.	Dauer Ex.
1. Ruheatemzug	2,020	2,530
2. Ruheatemzug	2,150	2,535
3. Ruheatemzug	2,015	2,580
4. Ruheatemzug	2,125	2,695
5. Ruheatemzug	2,070	2,335
1. Reizatemzug	1,885	1,300
2. Reizatemzug	1,845	2,720
<b>Mittelwert Ruheatmung</b>	2,076	2,535
<b>STABW Ruheatmung</b>	0,061	0,130
MWR - STABW	2,015	2,405
MWR + STABW	2,137	2,665
Variabilitätskoeffizient		
Ruheatmung	0,029	0,051
Ruheatemzug ist...	geeignet	geeignet
P für 1. Reizatemzug	0,001	0,000
P für 2. Reizatemzug	0,000	0,923

Die grau markierten Felder in Tabelle 3 zeigen eine Reaktion, d.h. eine Änderung der Atmung auf einen Stimulus. Der p-Wert liegt in diesem Beispiel jeweils außerhalb der definierten Grenzen ( $< 0,025$  bzw.  $> 0,975$ ).

### 3.7. Statistik

Die Auswertung der Daten dieser Studie erfolgte mit einer Version von MS Office 2003, sowie mit Hilfe von SPSS 15 für Windows. Das Signifikanzniveau wurde einheitlich auf  $p < 0,05$  gelegt. Der Häufigkeitsvergleich erfolgte mit dem  $\chi^2$ -Test.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Auswertung der persönlichen Angaben

#### 4.1.1. Altersverteilung und Geschlechterverteilung der Patienten

An dieser Studie nahmen insgesamt 33 Patienten teil. Der jüngste Patient war 18 Jahre alt, der älteste 72 Jahre. Das durchschnittliche Alter lag bei 55 Jahren. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten war nahezu 1:1. Insgesamt nahmen 18 Männer und 15 Frauen an der Studie teil. Die jüngste Patientin war 36 Jahre alt, die älteste 70 Jahre. Durchschnittlich erreichten die weiblichen Patienten ein Alter von 56,8 Jahren. Unter den männlichen Patienten betrug das Durchschnittsalter 53,5 Jahre (Minimum 18 Jahre, Maximum 72 Jahre). Es wurde eine Einteilung der Patienten in Altersgruppen vorgenommen. Die Aufteilung erfolgte analog der Gruppen, wie sie beim Sniffin' Sticks Test (siehe Kapitel 4.2.) verwendet werden. In der Abbildung 14 ist die Altersstruktur aller Patienten grafisch dargestellt.

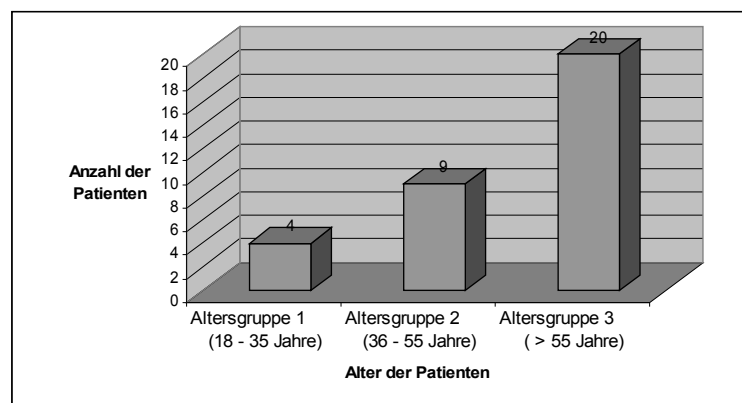


Abb. 14: Altersstruktur der Patienten

#### 4.1.2. Nasendurchgängigkeit und neurologische Erkrankungen

Vor Beginn des Versuchs wurden jedem Teilnehmer Fragen zur Nasendurchgängigkeit und dem Vorliegen neurologischer Erkrankungen gestellt. Jeder Patient bestätigte die Ehrlichkeit seiner Antworten mit einer Unterschrift auf dem Aufklärungsbogen. Neurologische Defizite lagen demnach bei keinem der 33 Patienten vor. Im weiteren Gespräch wurde der Teilnehmer aufgefordert durch Zuhalten eines Nasenloches, die Durchgängigkeit seiner Nase zu überprüfen. 19 Patienten (58%) gaben die linke Nasenseite als durchgängiger an, 14 (42%) dagegen empfanden dies auf der rechten Seite.

## 4.2. Subjektiver Riechtest Sniffin' Sticks

Um herauszufinden ob bei den Patienten eine Hyposmie besteht, wurde ein subjektiver Riechtest mit Hilfe der Sniffin' Sticks nach Kobal durchgeführt. Die Vorteile des Tests sind seine weite Verbreitung im deutschsprachigen Raum, seine umfangreiche Validierung und geringe Materialkosten (Förster G et al. 2004b). Jeder Patient wurde ca. 1 Woche vor dem Hauptversuch mit Hilfe der Riechstifte untersucht. Der Test enthält 3 Testbatterien zu je 16 Stiften. In jedem Subtest erhält der Patient Punkte für die Riechaufgaben (Schwellentest, Diskrimination von Gerüchen, Identifikation von Gerüchen). Da das Riechvermögen gewissen altersabhängigen Schwankungen unterliegt (Klimek L et al. 2000, Winkler S et al. 1999), sind auch die erreichbaren Punktergebnisse altersnormiert. Die folgende Tabelle stellt dar, welche Punktzahl in der jeweiligen Altersgruppe als Normwert anzusehen ist. In dieser Studie wurden nur die Patienten aufgenommen deren Ergebnis unter diesem Normwert lag. Außerdem durfte in jeder Altersgruppe eine Grenze von 16 nicht unterschritten werden, da sonst eine Anosmie vorgelegen hätte. Wie bereits beschrieben wurde die Auswahl der Patienten anhand der Normwerte von 2000 (Tabelle 4) getroffen, da aktuelle Werte zum Zeitpunkt der Patientenuntersuchung noch nicht vorlagen.

Tabelle 4: Alter der Patienten und ihre Normwerte im Sniffin' Sticks Test (Kobal G et al. 2000)

Alter der Patienten	SDI-Score - Normwerte
Altersgruppe 1: 16 bis 35 Jahre	30,3
Altersgruppe 2: 36 bis 55 Jahre	28,8
Altersgruppe 3: Älter als 55 Jahre	27,5

Für jeden Patienten einer Altersgruppe erfolgte eine Berechnung des SDI – Wertes aus den 3 Teilergebnissen der Subtests. Bei Betrachtung der SDI-Werte der Altersgruppe 1 erhält man ein Minimum von 21,25 und ein Maximum von 26,75 (Mittelwert 23,94). Die Altersgruppe 2 erreicht ein Minimum von 17 und ein Maximum von 27,25 (Mittelwert 23,33). In der Altersgruppe 3 beträgt das Minimum ebenfalls 17 und das Maximum 27 (Mittelwert 20,9). In den Abbildungen 15 bis 17 sind diese Zusammenhänge grafisch dargestellt.



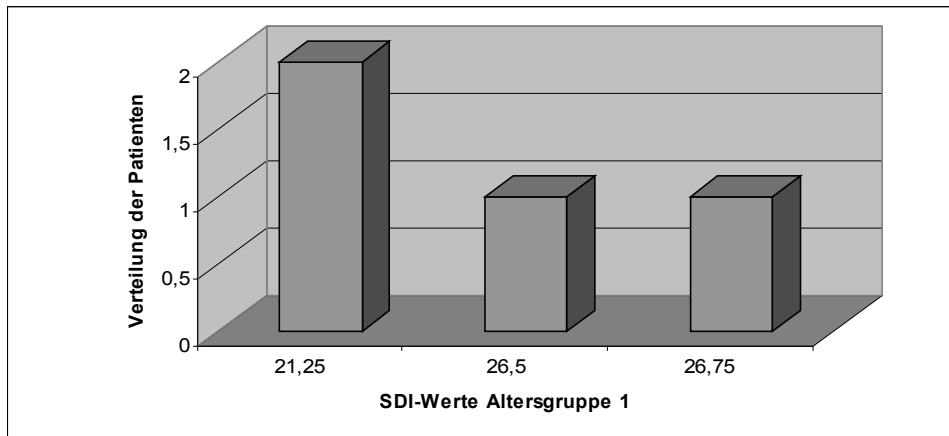


Abb. 15: SDI-Werte der Patienten Altersgruppe 1

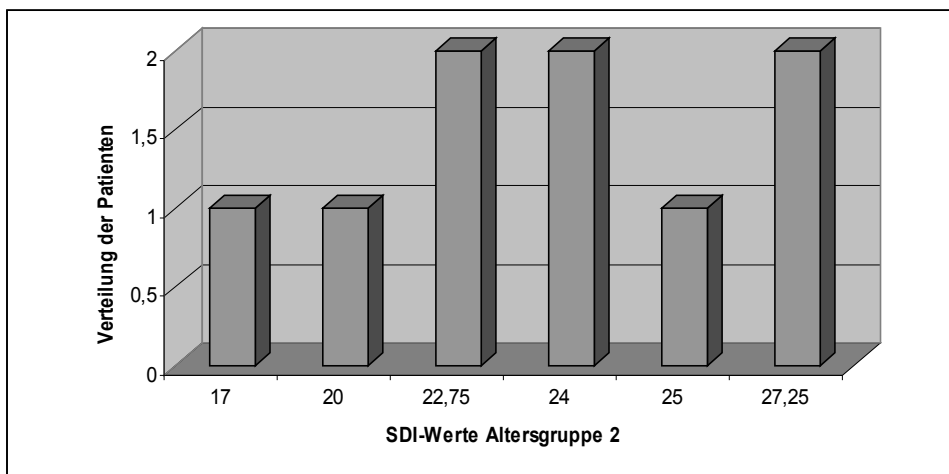


Abb. 16: SDI-Werte der Patienten Altersgruppe 2

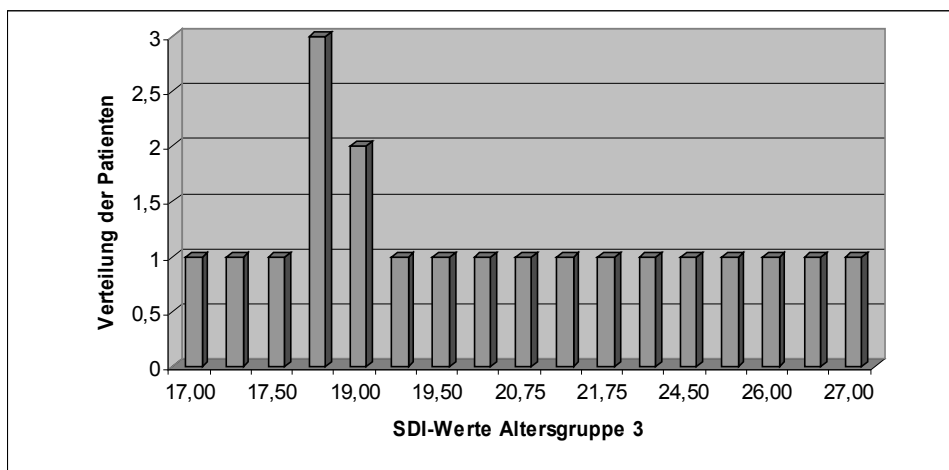


Abb. 17: SDI-Werte der Patienten Altersgruppe 3

Für jede Altersgruppe wurden auch die Subtests (Schwellentest, Diskrimination, Identifikation) ausgewertet. Es wurde jeweils das Minimum, das Maximum, sowie der Mittelwert errechnet. Die Werte nach Altersgruppe und Subtest können der Tabelle 5 entnommen werden, auch die SDI-Werte (Mittelwert, Minimum, Maximum) sind für die einzelnen Altersgruppen dargestellt.

Tabelle 5: Einzelergebnisse der Subtests und SDI-Wert in Bezug auf die Altersgruppen

Altersgruppe	Schwellentest		Diskrimination		Identifikation		SDI-Wert	
	Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
1	3,94		11		9		23,94	
	2,25	4,75	8	15	6	12	21,25	26,75
2	3		11		9,3		23,33	
	0	5,25	9	13	6	13	17	27,25
3	2,2		9		9,7		20,9	
	0	4,5	6	14	7	12	17	27

### 4.3. Betrachtung der Ruheatmung

Physiologischerweise schwankt die Atemdauer, -tiefe und -geschwindigkeit bei jedem Menschen um einen bestimmten Mittelwert (Benchetrit G, 2000). Es gestaltet sich daher schwierig die Ruheatmung von einer Reizatmung, d.h. von einer Reaktion auf einen Reiz zu unterscheiden. Um dennoch beurteilen zu können wann der Patient eine Ruheatmung aufweist, bzw. wann er mit einer Änderung der Atmung auf einen Reiz beginnt, wurde der Variabilitätskoeffizient (VK) als Maß für die Regelmäßigkeit der Atmung verwendet. Er ist definiert als Quotient aus Standardabweichung und Mittelwert.

$$V = \frac{STAB}{MW} \{V_E 0 \dots 1\}$$

Außerdem kann er in Prozent angegeben werden und berechnet sich dann wie folgt:

$$V = \frac{STAB}{MW} \times 100 \{V_E 0 \dots 100\% \}$$

Mit Hilfe des VK wird die Variation verschiedener Messreihen vergleichbar. Ein in der medizinischen Statistik häufig verwendetes Streuungsmaß für diesen Wert liegt bei 0,1 oder, in Prozent angegeben bei 10%. Dies bedeutet, dass ein Wert der kleiner ist als 0,1 oder 10% noch innerhalb der physiologischen Streubreite liegt und als Ruheatmung (Wert geeignet) angesehen wird. Umgekehrt gibt ein Wert >0,1 oder >10% an, dass die Streuung zu groß ist und der Wert wird als ungeeignet verworfen. Für die Auswertung der Ruheatmung bedeutet dies, dass eine Schwankung der Ruheatmung um mehr als 10% als unregelmäßig erklärt wird und für die anschließende Auswertung der Reizatmung ebenfalls nicht verwendet werden kann. Die folgende Tabelle 6 veranschaulicht diesen Zusammenhang.

Tabelle 6: Beispiel eines Atemkomplexes für den 2. Reiz eines Patienten

Atemzüge	Dauer In.	Fläche In.	Dauer Ex.	Fläche Ex.
1. Ruheatemzug	2,915	1,668	3,385	1,172
2. Ruheatemzug	2,81	1,542	3,715	1,014
3. Ruheatemzug	2,96	1,007	3,32	0,996
4. Ruheatemzug	2,51	1,344	2,83	0,785
5. Ruheatemzug	2,34	1,039	3,2	1,014
1. Reizatemzug	2,905	1,527	2,96	1,093
2. Reizatemzug	2,345	1,076	3,035	0,901
3. Reizatemzug	2,39	1,342	3,183	0,987
4. Reizatemzug	2,489	1,276	3,209	1,207
5. Reizatemzug	2,564	1,032	2,979	1,167
<b>Mittelwert Ruheatmung</b>	2,707	1,32	3,29	0,996
<b>STABW Ruheatmung</b>	0,27	0,295	0,32	0,138
MWR — STABW	2,437	1,025	2,97	0,858
MWR + STABW	2,977	1,615	3,61	1,134
Variabilitätskoeffizient Ruheatmung	0,1	0,223	0,097	0,138
Ruheatemzug ist...	geeignet	ungeeignet	geeignet	ungeeignet

Es wurden jeweils 5 Ruheatemzüge, sowie der 1. bis 5. Reizatemzug gespeichert. Jeder Patient wurde insgesamt 15mal mit Schwefelwasserstoff in 3 verschiedenen Konzentrationen (0,5ppm, 2ppm, 4ppm) gereizt. Man erhält für die Betrachtung der Ruheatmung 495 Ruheatemkomplexe (15 Ruheatemkomplexe bei 33 Patienten). Mit Hilfe der Standardabweichung und des Mittelwertes wurde der Variabilitätskoeffizient errechnet und es folgte eine Einteilung der Ruheatmung in „geeignet“ ( $VK < 0,1$ ) und in „ungeeignet“ ( $VK > 0,1$ ). Diese Beurteilung wurde für jeden Parameter vorgenommen. Ein Beispiel für alle 15 Reize eines Patienten ist in Tabelle 7 dargestellt. Die grau markierten Flächen stellen einen  $VK > 0,1$  dar, d.h. der AK ist für eine weitere Auswertung der Reizatmung ungeeignet.

Tabelle 7: Beispiel für alle 15 Ruheatemkomplexe eines Patienten, VK dargestellt

Ruheatemkomplex	DIN	Fläche Inspiration.	DEX	Fläche Expiration.
1	0,078	0,142	0,163	0,138
2	0,048	0,070	0,082	0,103
3	0,151	0,241	0,118	0,211
4	0,097	0,116	0,083	0,174
5	0,078	0,099	0,109	0,095
6	0,060	0,141	0,039	0,172
7	0,095	0,170	0,050	0,198
8	0,138	0,165	0,109	0,323
9	0,108	0,206	0,110	0,228
10	0,186	0,234	0,104	0,101
11	0,116	0,225	0,090	0,268
12	0,083	0,238	0,190	0,293
13	0,032	0,136	0,065	0,150
14	0,078	0,218	0,038	0,136
15	0,199	0,247	0,326	0,118
Anzahl der geeigneten Werte	9	2	7	1

In der Tabelle 7 sieht man, dass der Patient z.B. im 4. Ruheatemkomplex 5 regelmäßige Atemzüge im Parameter Dauer der Inspiration (DIN) und Dauer der Expiration (DEX) aufweist, der VK ist 0,097 bzw. 0,083 und somit kleiner als 0,1. Im 8. RAK Dauer Inspiration und Expiration gelingt ihm das nicht, d.h. der VK ist größer als 0,1. Insgesamt sind im Parameter DIN 9 und bei DEX 7 RAK für die weitere Auswertung geeignet (VK<0,1). Bei Betrachtung der Fläche sind nur 2 (Inspiration) bzw. 1 RAK (Expiration) geeignet. Diese Tabelle wurde für jeden einzelnen Patienten angefertigt und ist Grundlage der nachfolgenden Statistik, in der nun die Anzahl der Ruheatemzugskomplexe ermittelt werden soll, die aufgrund ihrer gleichmäßigen Ruheatmung für eine spätere Reizauswertung herangezogen werden können. Die Ergebnisse des Parameters Fläche unter der Inspiration/Expiration werden jeweils nur am Rande mit erwähnt, da sich wie bei DIEMER und ROSENBUSCH gezeigt hat, dass diese beiden Parameter im Vergleich zur Dauer sehr unregelmäßig waren und deshalb auch nicht für die Auswertung der Reizatmung von Bedeutung sind.

#### 4.3.1. Anzahl geeigneter Ruheatemkomplexe – Dauer Inspiration

Tabelle 8: Anzahl und Verteilung der RAK – DIN

geeignete RAK je Patient (max. 15)	Anzahl der Patienten	Summe der geeigneten RAK
0	0	0
1	0	0
2	0	0
3	4	12
4	1	4
5	2	10
6	0	0
7	1	7
8	6	48
9	5	45
10	2	20
11	3	33
12	4	48
13	1	13
14	3	42
15	1	15
Summe $\Sigma$	33	<u>297</u>

Von insgesamt 495 möglichen Ruheatemkomplexen sind nur 297 für den Parameter Dauer Inspiration geeignet, dies entspricht **60,0%**.

Die Fläche der Inspiration wurde in gleicher Art und Weise untersucht. Von insgesamt 495 möglichen Ruheatemkomplexen sind nur 147 für den Parameter Fläche Inspiration geeignet, dies entspricht **29,7%**.

### 4.3.2. Anzahl geeigneter Ruheatemkomplexe – Dauer Expiration

Tabelle 9: Anzahl und Verteilung der RAK – DEX

geeignete RAK je Patient (max. 15)	Anzahl der Patienten	Summe der geeigneten RAK
0	0	0
1	1	1
2	1	2
3	1	3
4	4	16
5	1	5
6	4	24
7	3	21
8	3	24
9	1	9
10	4	40
11	4	44
12	5	60
13	0	0
14	0	0
15	1	15
Summe $\Sigma$	33	<u>264</u>

Von insgesamt 495 möglichen Ruheatemkomplexen sind nur 264 für den Parameter Dauer Expiration geeignet, dies entspricht **53,3%**.

Bei der Fläche der Expiration sind von 495 RAK, nur 162 geeignet, dies entspricht 32,7%.

### 4.3.3. Anzahl geeigneter Ruheatemkomplexe, wenn DIN und gleichzeitig DEX eine gleichmäßige Ruheatmung dokumentieren

Tabelle 10: Anzahl und Verteilung der RAK, wenn DIN und DEX eine gleichmäßige Ruheatmung dokumentieren

Geeignete RAK je Patient (max. 15)	Anzahl der Patienten	Summe der geeigneten RAK
0	3	0
1	3	3
2	1	2
3	3	9
4	1	4
5	4	20
6	5	30
7	3	21
8	2	16
9	4	36
10	2	20
11	1	11
12	0	0
13	0	0
14	1	14
15	0	0
Summe $\Sigma$	33	<u>186</u>

Von insgesamt 495 möglichen Ruheatemkomplexen sind nur 186 geeignet, dies entspricht **37,6%.**

Fasst man die bisher gewonnenen Ergebnisse zusammen so erhält man die folgende Tabelle.

Tabelle 11: Untersuchte Parameter und geeignete Ruheatemkomplexe in %.

Parameter	Geeignete Ruheatemkomplexe in %
Dauer Inspiration	60,0
Fläche Inspiration	29,7
Dauer Expiration	53,3
Fläche Expiration	32,7
DIN und DEX	37,6

Bei der Gegenüberstellung aller untersuchten Parameter und den jeweils geeigneten Ruheatemkomplexen lässt sich feststellen, dass die Dauer der Inspiration (60%) und die Dauer der Expiration (53%) die höchste Rate an gleichmäßigen Ruheatemzügen aufweisen. Die Reizatmung wird im Folgenden nur bei regelmäßiger Ruheatmung für die beiden Parameter der Dauer der Inspiration, bzw. der Dauer der Expiration untersucht.

#### 4.4. Betrachtung der Reizatmung

Bei Betrachtung der Ruheatmung mit Hilfe des Variabilitätskoeffizienten wurde ersichtlich, dass die Parameter Dauer der Inspiration und Dauer der Expiration in 60% bzw. 53,3% stabil, d.h. am regelmäßigsten waren. Für die Auswertung der Reizatmung bedeutet das, sind die Ruheatemzüge eines Atemkomplexes regelmäßig, so kann der 1. und 2. sowie 3., 4., und 5. Reizatemzug dieses Komplexes ausgewertet werden. Um zu untersuchen, wann es zu einer Reaktion auf einen Reizreiz gekommen ist, wurde der p-Wert aus der Wahrscheinlichkeitsrechnung eingeführt. Wie schon im Kapitel 4.1. beschrieben, unterliegt die Atmung eines jeden Menschen physiologischen Schwankungen. Es wird von einer Reizreizfolge Reaktion ausgegangen, wenn  $p < 0,025$  bzw.  $p > 0,975$  ist. Bei Werten zwischen diesen Grenzen wird eine Fluktuation im Rahmen der Ruheatmung angenommen. Die Auswertung des 1. und 2. bis 5. Reizatemzuges erfolgt in verschiedenen Kategorien. Es wurde für jeden Patienten heraus gearbeitet, welche Reize er wahrgenommen, bzw. nicht wahrgenommen hat. Weiterhin wurde untersucht, in welchem Parameter er auf den jeweiligen Reiz im 1. oder/und im 2. bis 5. Reizatemzug reagiert hat oder nicht. Es entstand für jeden Patienten und jeden Atemkomplex ein Bild wie in Tabelle 12 beschrieben. Ein „X“ steht in der Tabelle 12 für keinen auswertbaren Reizatemzug, da bei Betrachtung der Ruheatmung dieses Ruheatemkomplexes Unregelmäßigkeiten bestanden.

Tabelle 12: Wahrnehmung der einzelnen Reize und Reaktionen im 1./2. RAZ, DIN/DEX

Atemkomplexnummer	P-Wert	DIN	DEX	Wahrnehmung ja/nein
1	P für 1. Reizatemzug	0,96	X	n
	P für 2. Reizatemzug	0,50	X	n
2	P für 1. Reizatemzug	X	X	j
	P für 2. Reizatemzug	X	X	j
3	P für 1. Reizatemzug	X	0,19	j
	P für 2. Reizatemzug	X	0,55	j
4	P für 1. Reizatemzug	0,22	0,68	n
	P für 2. Reizatemzug	0,11	0,29	n
5	P für 1. Reizatemzug	0,18	0,97	n
	P für 2. Reizatemzug	0,09	0,50	n
6	P für 1. Reizatemzug	0,03	0,01	j
	P für 2. Reizatemzug	0,24	0,24	j
7	P für 1. Reizatemzug	0,04	0,00	j
	P für 2. Reizatemzug	0,03	0,31	j
8	P für 1. Reizatemzug	0,08	0,05	j
	P für 2. Reizatemzug	0,30	0,82	j
9	P für 1. Reizatemzug	0,05	0,27	j
	P für 2. Reizatemzug	0,08	0,08	j
10	P für 1. Reizatemzug	0,04	0,57	j
	P für 2. Reizatemzug	0,05	0,01	j
11	P für 1. Reizatemzug	0,87	X	n
	P für 2. Reizatemzug	0,86	X	n
12	P für 1. Reizatemzug	0,00	0,16	j
	P für 2. Reizatemzug	0,38	0,03	j
13	P für 1. Reizatemzug	0,02	X	j
	P für 2. Reizatemzug	0,19	X	j
14	P für 1. Reizatemzug	0,59	0,43	n
	P für 2. Reizatemzug	0,86	0,95	n
15	P für 1. Reizatemzug	X	0,02	j
	P für 2. Reizatemzug	X	0,00	j

Insgesamt wurden 15 Reize appliziert. Es sind in Tabelle 12 die Wahrscheinlichkeiten (p-Werte) für den 1. und 2. Reizatemzug für die Dauer der Inspiration sowie für die Dauer der Expiration angegeben. Liegt der p-Wert eines Reizatemzuges unter 0,025 oder über 0,975 so wird er gelb markiert, d.h. der Patient hat auf einen Reiz reagiert. Wurde der Reiz wahrgenommen erscheint ein „j“ und wird für eine bessere Übersicht rot hervorgehoben. Im Gegensatz dazu erscheint ein „n“ wenn der Reiz nicht wahrgenommen wurde. Die Wahrscheinlichkeiten, sowie die Wahrnehmung der Reizatemzüge 3 bis 5 wurden in der gleichen Weise dokumentiert. Im Folgenden wird nacheinander auf die einzelnen Reizatemzüge eingegangen. Dabei wird unterteilt, ob es zu einer Wahrnehmung kam oder nicht. Zuerst werden die Reaktionen unabhängig von der Reizkonzentration betrachtet, danach abhängig von der gegebenen Konzentration. Der Parameter Dauer der Inspiration wird als erstes untersucht, anschließend die Dauer der Expiration.

#### 4.4.1 Reizatemzug 1

Die folgende Gliederung wird für den jeweiligen Reizatemzug eingehalten:

- 1.) Reizatemzug 1, DIN, konzentrationsunabhängig
- 2.) Reizatemzug 1, DIN, konzentrationsabhängig
- 3.) Reizatemzug 1, DEX, konzentrationsunabhängig
- 4.) Reizatemzug 1, DEX, konzentrationsabhängig
- 5.) Reizatemzug 1, DIN gekoppelt mit DEX,  
konzentrationsunabhängig
- 6.) Reizatemzug 1, DIN gekoppelt mit DEX,  
konzentrationsabhängig

Bei Punkt 5.) und 6.) wird der Parameter Dauer der Inspiration mit dem Parameter der Dauer Expiration gekoppelt: Es wird jeder Atemkomplex gezählt, bei dem entweder der Parameter DIN oder/und der Parameter DEX eine regelmäßige Ruheatmung aufweist, d.h. für die Reizatemzugauswertung geeignet ist. Kam es zu einer Reaktion im Parameter DIN oder DEX, wird dies als 1 Reaktion gezählt. Kam es in beiden Parametern zu einer Reaktion wird dies ebenfalls als 1 Reaktion gezählt. In der Tabelle 13 sind Beispiele für die Kopplung der beiden Parameter dargestellt.

Tabelle 13: Beispiel Kopplung der Parameter DIN und DEX

	2.AK mittel		6.AK mittel		9.AK mittel		10.AK mittel		13.AK mittel	
Patient	DIN	DEX	DIN	DEX	DIN	DEX	DIN	DEX	DIN	DEX
baka	nwnr	nwnr	nwnr	nwr	nwnr	nwnr	Nwnr	nwnr	nwnr	x
behe	wnr	wr	X	wnr	wnr	wnr	Wr	wr	x	x

Zeichenerklärung:

nwnr	nicht wahrgenommen, nicht reagiert
nwr	nicht wahrgenommen, reagiert
wnr	wahrgenommen, nicht reagiert
wr	wahrgenommen, reagiert
x	unregelmäßige Ruheatmung

In der Tabelle 13 wurde der Parameter DIN mit dem Parameter DEX gekoppelt. In diesem Beispiel wurden die Atemkomplexe (AK) untersucht, denen ein mittlerer Reiz voranging (die gleiche Untersuchung erfolgte für schwache und starke Reize). Beide Parameter wurden auf eine regelmäßige Ruheatmung untersucht. Ein „x“ steht in der Tabelle 13 für eine Unregelmäßigkeit der Ruheatmung. Erscheint ein „x“ sowohl beim Parameter Dauer der Inspiration als auch beim Parameter Dauer der Expiration des gleichen AK, so kann dieser Atemkomplex nicht gezählt werden, der Patient hat dann nur noch 4 wertbare AK von 5 möglichen je Konzentration. Der



Patient behe hat alle gegebenen mittleren Reize (2ppm) wahrgenommen (w). Der Patient baka hat dagegen keinen der applizierten Reize wahrgenommen (nw). Im 2. AK reagierte behe beim Parameter Dauer der Inspiration nicht (nr), dagegen aber beim Parameter Dauer der Expiration (r). Der Patient erhält einen Punkt für diese Reaktion. Beim 10. AK reagierte behe sowohl bei DIN als auch bei DEX, er erhält trotzdem nur einen Punkt. Insgesamt sind 5 Punkte bei 5 geeigneten Atemkomplexen je Konzentration möglich. Bei jedem Reizatemzug (1 bis 5 pro Konzentration) wurde diese Untersuchung durchgeführt. Es erfolgte sowohl eine Untersuchung unabhängig von der Konzentration als auch abhängig davon.

#### 4.4.1.1. RAZ 1, DIN – konzentrationsunabhängig

Beim Parameter DIN waren 297 (60%) der Atemzugkomplexe regelmäßig, d.h. geeignet für die weitere Reizatemzugauswertung. 164 der gegebenen Reize wurden nicht wahrgenommen. Es gab 50 Reaktionen darauf, wenn man alle Konzentrationen zusammen betrachtet. Das entspricht 30,5%. Bei 133 Atemkomplexen wurde der Reiz wahrgenommen. Die Patienten zeigten 54 Reaktionen (40,6%). Bei wahrgenommenen Reizen traten nicht signifikant mehr Reaktionen auf ( $p=0,087$ ). In den folgenden Darstellungen werden bei der konzentrationsunabhängigen Betrachtung die geeigneten RAK für wahrgenommene und nicht wahrgenommene Reize in rosa, die Anzahl der Reaktionen in gelb dargestellt.

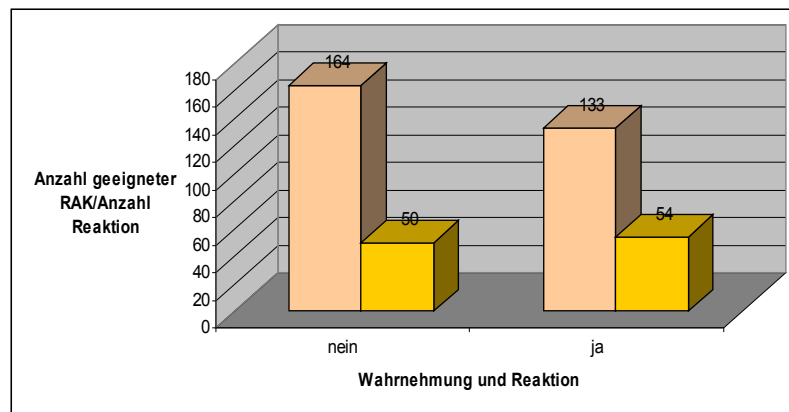


Abb. 18: Reaktion 1. RAZ DIN — konzentrationsunabhängig

#### 4.4.1.2. RAZ 1, DIN – konzentrationsabhängig

Bei Betrachtung der einzelnen Reizkonzentrationen des Parameters DIN ergibt sich folgendes Bild: 110 schwache (0,5 ppm) H<sub>2</sub>S Reize wurden nicht wahrgenommen. Die Patienten reagierten insgesamt 34mal (30,9%) darauf. Mittlere (2 ppm) Schwefelwasserstoffreize wurden 35mal nicht wahrgenommen. Es kam zu 11 Reaktionen (31,4%). Bei den starken (4 ppm) Reizen wurden 19 nicht wahrgenommen, dabei gab es 5 Reaktionen (26,3%). Werden wahrgenommene Reize betrachtet, so gab es keine schwachen Reize, die wahrgenommen wurden, auf 61 mittlere Reize folgten 26 Reaktionen (42,6%), auf 72 starke Reize 28 (38,9%). Die Reaktionsraten auf mittlere

und starke wahrgenommene bzw. nicht wahrgenommene Reize wurden gegenübergestellt. Der p-Wert für mittlere Reize (wahrgenommen/nicht wahrgenommen) betrug 0,384 und für starke Reize 0,423. Es besteht keine Signifikanz. Die folgende Abbildung verdeutlicht die Reaktionsraten.

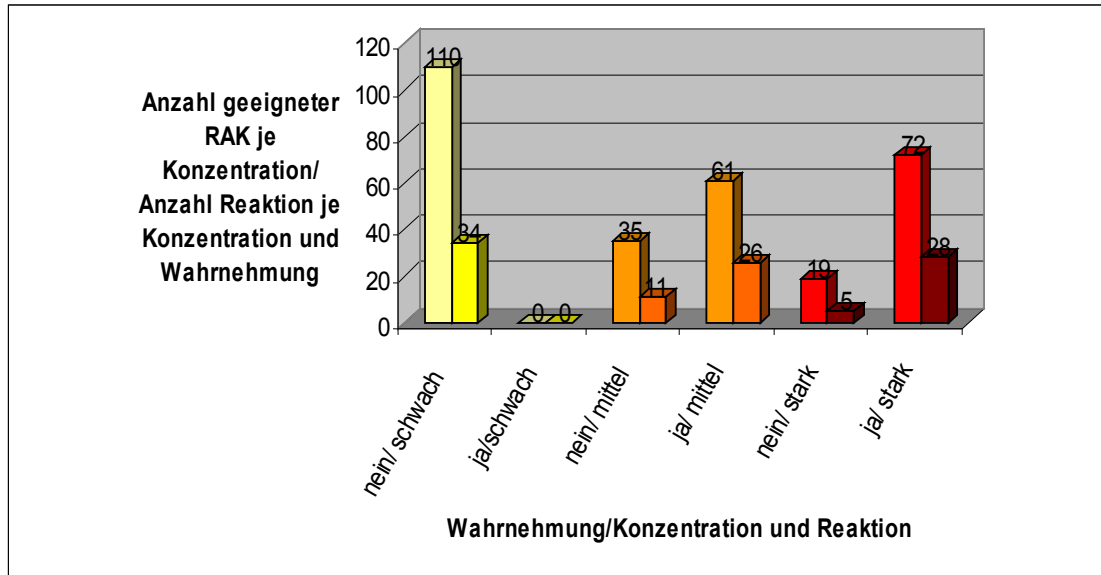


Abb. 19: Reaktion 1. RAZ DIN — konzentrationsabhängig

#### 4.4.1.3. RAZ 1, DEX – konzentrationsunabhängig

Beim Parameter DEX waren 264 (53,3%) von insgesamt 495 der Atemkomplexe regelmäßig, d.h. geeignet für die weitere Reizatemzugauswertung. 142 der gegebenen Reize wurden nicht wahrgenommen. Es gab 44 Reaktionen darauf (31%). Bei 122 Atemzugkomplexen wurde der Reiz wahrgenommen, es kam zu 72 Reaktionen (59%). Die Patienten reagierten signifikant häufiger mit einer Änderung der Atmung bei Wahrnehmung der Reize als ohne Wahrnehmung der Reize ( $p=0,000$ ).

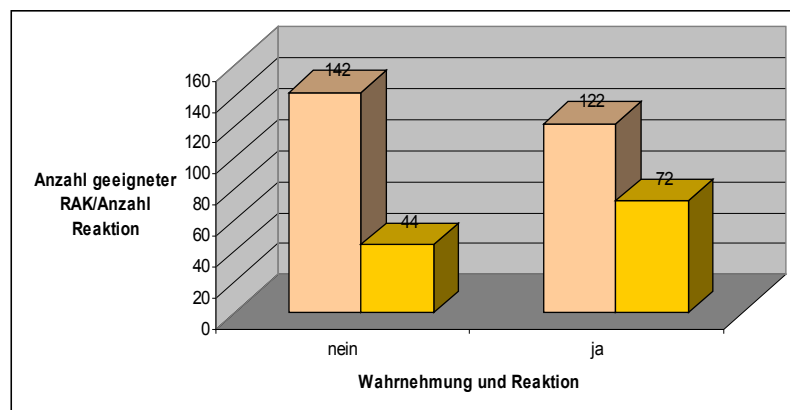


Abb. 20: Reaktion 1. RAZ DEX — konzentrationsunabhängig

#### 4.4.1.4. RAZ 1, DEX – konzentrationsabhängig

Bei Betrachtung der einzelnen Reizkonzentrationen des Parameters DEX ergibt sich folgendes Bild: 92 schwache Reize wurden nicht wahrgenommen. Es kam zu 28 Reaktionen (30,4%). Mittlere H<sub>2</sub>S Reize wurden 31mal nicht wahrgenommen, es folgten 10 Reaktionen (32,3%). Bei den starken Reizen kam es 19mal zu keiner Wahrnehmung. Es gab 6 Reaktionen darauf (31,6%). Schwache Reize wurden im Hauptversuch nicht wahrgenommen und es gab keine Reaktion. 54mal wurden mittlere Schwefelwasserstoffreize wahrgenommen, dabei reagierten die Patienten 32mal (59,3%). In 58,8% (40-mal) reagierten die Patienten auf die 68 wahrgenommenen starken Reize. Bei Wahrnehmung der mittleren und starken Reize kam es zu signifikant mehr Reaktionen auf den Reiz als ohne Wahrnehmung ( $p=0,024$  und  $p=0,041$ ).

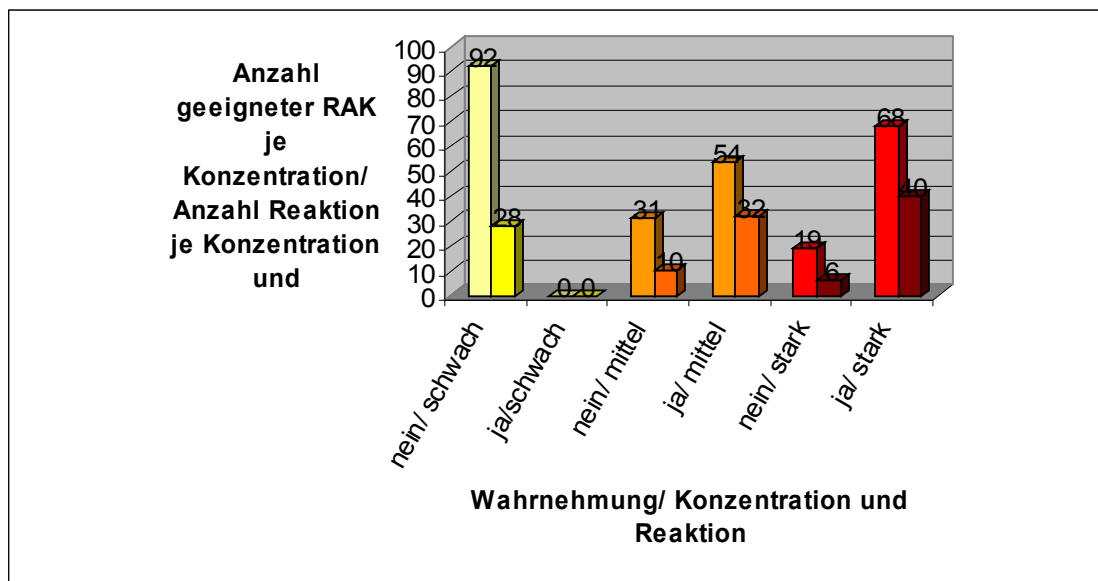


Abb. 21: Reaktionen 1. RAZ DEX — konzentrationsabhängig

#### 4.4.1.5. RAZ 1, Dauer IN/EX – konzentrationsunabhängig

Betrachtet man die beiden Parameter DIN und DEX zusammen, d.h. werden sie gekoppelt so kommt man zu folgenden Ergebnissen: ohne Wahrnehmung reagieren die Patienten in 41,9% (85 Reaktionen auf 203 geeignete RAK) auf die gegebenen Schwefelwasserstoffreize. Bei Wahrnehmung kommt es in 60,5% (104 Reaktionen auf 172 geeignete RAK) zu einer Reaktion. Bei Wahrnehmung der Reize kam es zu signifikant mehr Reaktionen ( $p=0,000$ ).

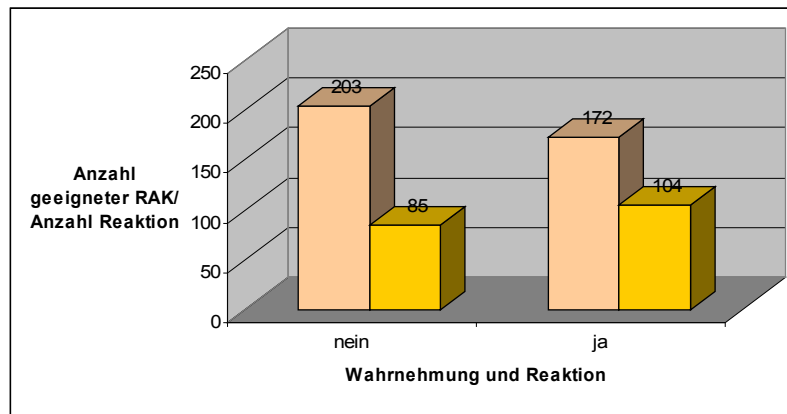


Abb. 22: Reaktion 1. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsunabhängig

#### 4.4.1.6. RAZ 1, DIN/DEX – konzentrationsabhängig

Werden die Parameter DIN und DEX miteinander gekoppelt, so erhält man für die einzelnen Konzentrationen folgendes Bild: ohne Wahrnehmung kam es bei den schwachen H<sub>2</sub>S Reizen zu 59 Reaktionen, bei 134 geeigneten Ruheatemkomplexen (44%). Bei den mittleren Reizen kam es in 40% (18 Reaktionen auf 45 geeignete RAK) zu einer Reaktion ohne Wahrnehmung und in 33,3% (8 Reaktionen auf 24 geeignete RAK) bei nicht wahrgenommenen starken Stimuli. Bei Wahrnehmung der 77 mittleren Reize, erfolgten 48 Reaktionen (62,3%). In 58,9% (56 Reaktionen) kam es zu einer Atmungsänderung auf 95 wahrgenommene starke Reize. Bei Wahrnehmung sowohl der mittleren ( $p=0,024$ ), als auch der starken Reize ( $p=0,038$ ) kam es zu signifikant mehr Reaktionen als ohne Wahrnehmung, bei Kopplung beider Parameter der Dauer.

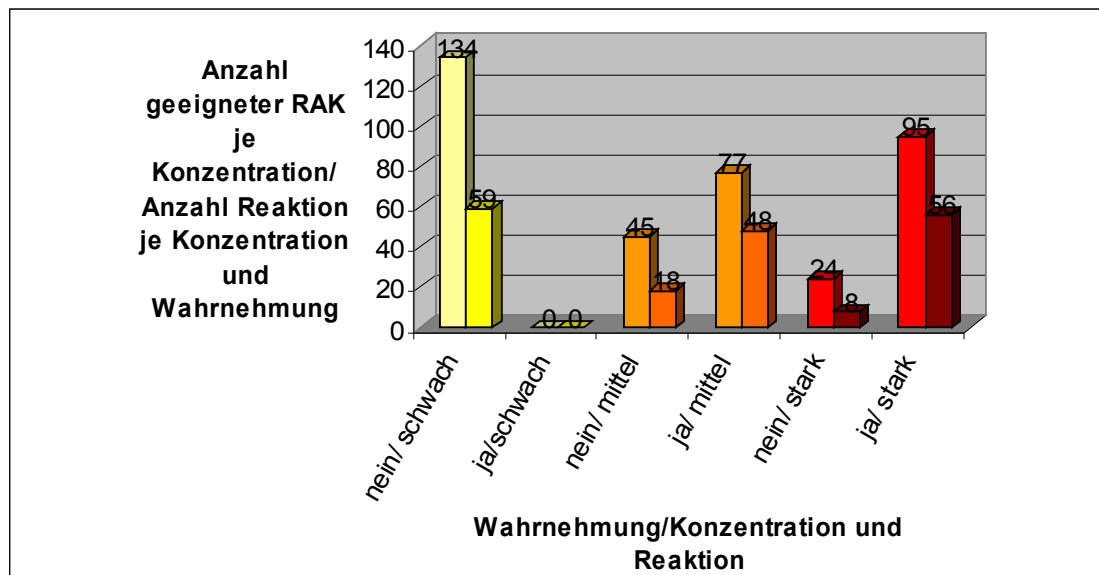


Abb. 23: Reaktionen 1. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsabhängig

#### 4.4.1.7. Zusammenfassung Reizatemzug 1

In der Tabelle 14 werden die bisherigen Ergebnisse noch einmal zusammengefasst. Es fällt auf, dass es ohne Wahrnehmung der Stimuli zu einer Atemunregelmäßigkeit in ca. 1/3 der Fälle - beide Parameter separat betrachtet - kommt. Weiterhin reagieren die Patienten signifikant häufiger bei Wahrnehmung im Parameter DEX als im Parameter DIN, sowohl bei der konzentrationsunabhängigen ( $p=0,004$ ), als auch bei der konzentrationsabhängigen Betrachtung der 4 ppm starken Reize ( $p=0,028$ ). Bei folgenden Parametern/Kategorien kommt es bei Wahrnehmung der Reize zu signifikant mehr Reaktionen als ohne Wahrnehmung:

1. DEX, konzentrationsunabhängig ( $p=0,000$ )
2. DEX, konzentrationsabhängig ( $p=0,024$  für 2 ppm Reize,  $p=0,041$  für 4 ppm Reize)
3. DIN und DEX gekoppelt, konzentrationsunabhängig ( $p=0,000$ )
4. DIN und DEX gekoppelt, konzentrationsabhängig ( $p=0,024$  für 2 ppm Reize,  $p=0,038$  für 4 ppm Reize)

Keine Signifikanz besteht dagegen bei Betrachtung wahrgenommener und nicht wahrgenommener Reize im Parameter DIN, weder konzentrationsunabhängig noch konzentrationsabhängig.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse des Reizatemzuges 1

DIN 1.RAZ konzentrationsunabhängig
------------------------------------

Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
50/164			54/133	
30,5%			40,6%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/nicht wahrgenommen und Reaktion/wahrgenommen				
DIN 1.RAZ konzentrationsabhängig				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
34/110	11/35	26/61	5/19	28/72
30,9%	31,4%	42,6%	26,3%	38,9%
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/nicht wahrgenommen und Reaktion/wahrgenommen				
DEX 1.RAZ konzentrationsunabhängig				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
44/142			72/122	
31,0%			59,0%	
Signifikant mehr Reaktionen bei Wahrnehmung p=0,000				
DEX 1.RAZ konzentrationsabhängig				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
28/92	10/31	32/54	6/19	40/68
30,4%	32,3%	59,3%	31,6%	58,8%
Signifikant mehr Reaktionen bei Wahrnehmung: p=0,024 für 2ppm, p=0,041 für 4ppm				
1.RAZ DIN und DEX gekoppelt konzentrationsunabhängig				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
85/203			104/172	
41,9%			60,5%	
Signifikant mehr Reaktionen bei Wahrnehmung p=0,000				
1. RAZ DIN und DEX gekoppelt konzentrationsabhängig				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
59/134	18/45	48/77	8/24	56/95
44,0%	40,0%	62,3%	33,3%	58,9%
Signifikant mehr Reaktionen bei Wahrnehmung: p=0,024 für 2ppm, p=0,038 für 4ppm				

#### 4.4.2. Reizatemzug 2

Wie bei Reizatemzug 1 werden nacheinander die einzelnen Parameter abhängig von der Wahrnehmung untersucht. Dabei wird die Gliederung aus 4.4.1. beibehalten.

##### 4.4.2.1. RAZ 2, DIN – konzentrationsunabhängig

Beim Parameter DIN waren 297 (60%) der Atemkomplexe regelmäßig. 164 der gegebenen Reize wurden nicht wahrgenommen. Es gab 52 Reaktionen darauf (31,7%). Bei 133 Atemkomplexen

wurde der Reiz wahrgenommen, dabei konnten 65 Reaktionen dokumentiert werden (48,8%). Die Patienten reagierten signifikant häufiger bei Wahrnehmung der Reize ( $p=0,003$ ) als ohne Wahrnehmung.

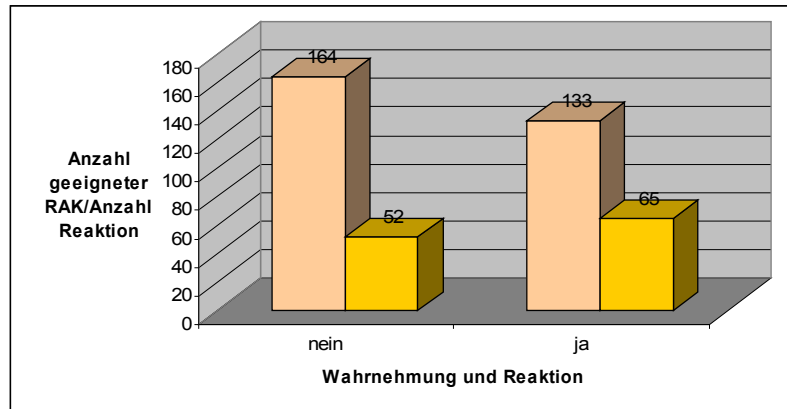


Abb. 24: Reaktionen 2. RAZ DIN — konzentrationsunabhängig

#### 4.4.2.2. RAZ 2, DIN – konzentrationsabhängig

Bei Betrachtung der einzelnen Konzentrationen des 2. Reizatemzuges, erhält man folgende Ergebnisse: 110 schwache Reize wurden nicht wahrgenommen, 35 Reaktionen wurden dokumentiert, die Reaktionsrate beträgt 31,8%. Ohne Wahrnehmung der 35 mittleren Schwefelwasserstoffreize gab es in 31,4% (11) eine Reaktion. Untersucht man starke Reize, so betrug die Reaktionsrate ohne Wahrnehmung der Stimuli 36,8% (7 Reaktionen bei 19 geeigneten RAK), mit Wahrnehmung dagegen 47,2% (34 Reaktionen bei 72 geeigneten RAK). Bei den 61 wahrgenommenen mittleren Stimuli lag die Reaktionshäufigkeit bei 50,8% (31 Reaktionen). Die Patienten reagierten nicht signifikant häufiger bei Wahrnehmung, weder der 2 ppm Reize ( $p=0,088$ ) noch der 4 ppm Reize ( $p=0,450$ ).

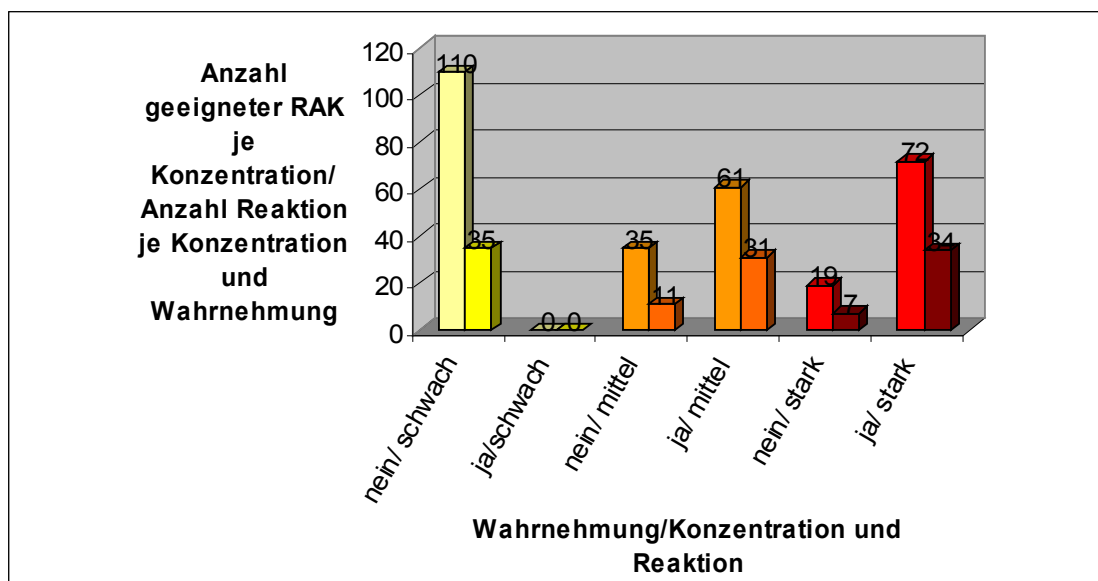


Abb. 25: Reaktionen 2. RAZ DIN — konzentrationsabhängig

#### 4.4.2.3. RAZ 2, DEX – konzentrationsunabhängig

264 Atemzugkomplexe waren beim Parameter DEX geeignet. Betrachtet man alle Konzentrationen zusammen, kam es ohne Wahrnehmung der H<sub>2</sub>S Reize in 30,3% zu einer Reaktion (43/142). Wurden die Reize wahrgenommen, konnte in 41% eine Reaktion beobachtet werden (50/122). Eine Signifikanz wurde knapp verfehlt ( $p=0,072$ ).

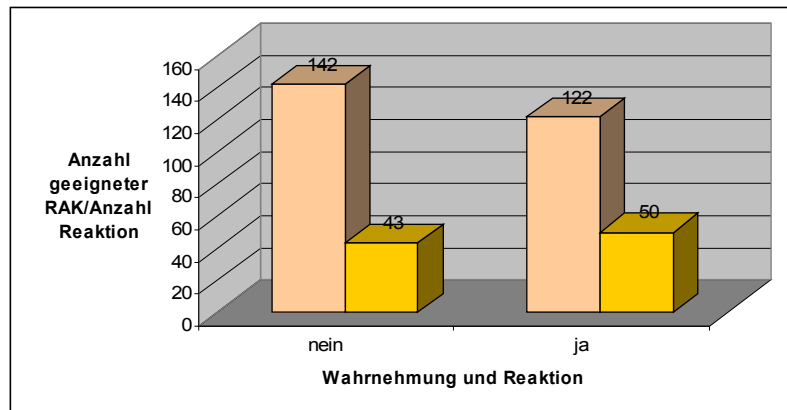


Abb. 26: Reaktionen 2. RAZ DEX — konzentrationsunabhängig

#### 4.4.2.4. RAZ 2, DEX – konzentrationsabhängig

Untersucht man für den 2. Reizatemzug die Konzentrationen getrennt voneinander ergibt sich folgendes Bild: 92 schwache Schwefelwasserstoffreize wurden nicht wahrgenommen, dabei kam es zu 28 Reaktionen (30,4%). Die Reaktionsrate bei mittleren Reizen ohne Wahrnehmung betrug 35,5% (11 Reaktionen bei 31 geeigneten RAK=11/31), bei starken 21,1% (4/19). Bei Wahrnehmung der mittleren Konzentration reagierten die Patienten in 38,8% (21/54) bei starken Stimuli in 42,6% (29/68). Die Patienten reagierten nicht signifikant häufiger bei Wahrnehmung der Reize. Der p-Wert für mittlere Reize beträgt 0,819 und für starke Reize 0,112.

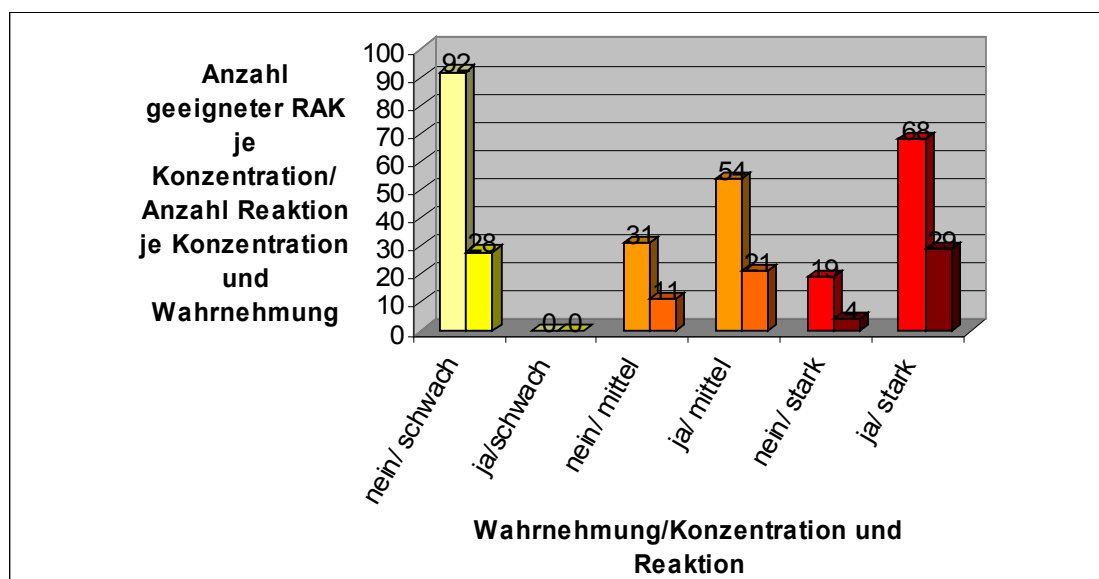


Abb. 27: Reaktionen 2. RAZ DEX — konzentrationsabhängig



#### 4.4.2.5. RAZ 2, DIN/DEX – konzentrationsunabhängig

Werden beide Parameter der Dauer miteinander gekoppelt, wie in 4.4.1. beschrieben, so erhält man für den 2. Reizatemzug folgende Ergebnisse: ohne Wahrnehmung der Reize beträgt die Reaktionsrate 39,9% (81/203), mit Wahrnehmung 51,7% (89/172). Die Patienten reagierten signifikant häufiger bei Wahrnehmung der Reize als ohne Wahrnehmung ( $p=0,023$ ).

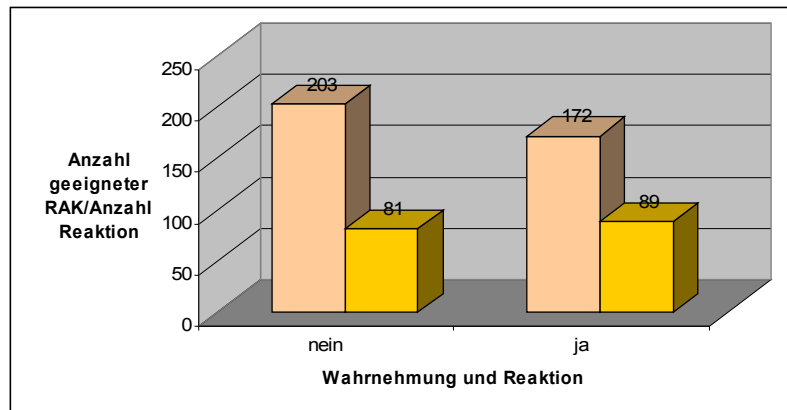


Abb. 28: Reaktionen 2. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsunabhängig

#### 4.4.2.6. RAZ 2, DIN/DEX – konzentrationsabhängig

Bei Kopplung der Parameter DIN und DEX, kann bei schwachen Reizen ohne Wahrnehmung eine Reaktionsrate von 41,0% (55/134), bei mittleren von 40,0% (18/45) und bei starken von 33,3% (8/24) dokumentiert werden. Mit Wahrnehmung beträgt die Reaktionsrate bei der mittleren Konzentration 51,9% (40/77), bei den starken Reizen 51,6% (49/95). Es besteht keine Signifikanz zwischen den Reaktionshäufigkeiten für wahrgenommene und nicht wahrgenommene Reize. Der p-Wert beträgt für mittlere Reize 0,260 und für starke 0,169.

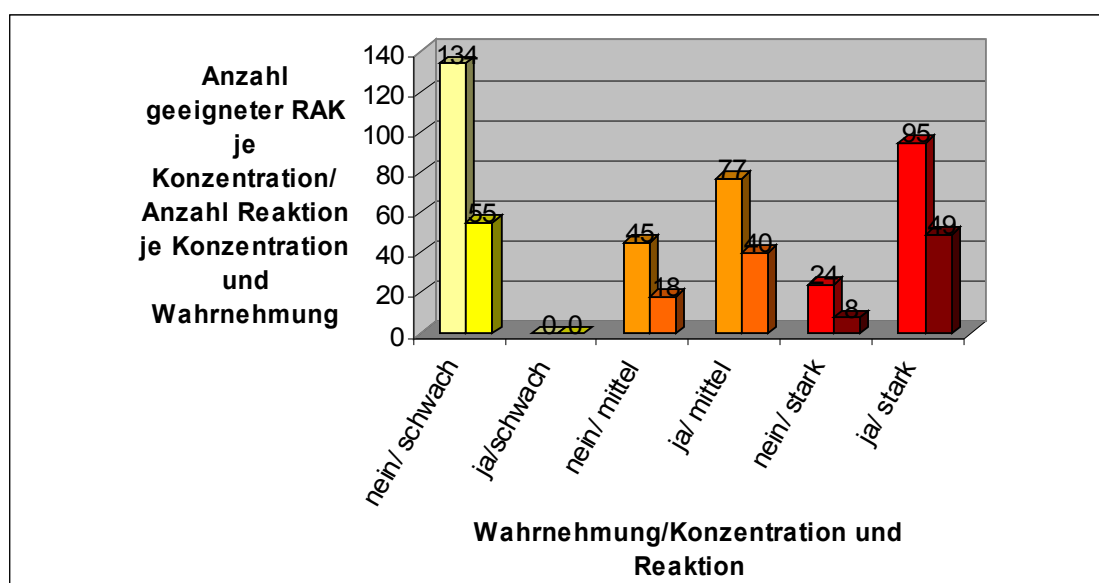


Abb. 29: Reaktionen 2. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsabhängig

#### 4.4.2.7. Zusammenfassung Reizatemzug 2

Die Tabelle 15 fasst die Ergebnisse des 2. Reizatemzuges zusammen. Wie schon im 1. Reizatemzug beschrieben, kommt es ebenfalls in ca.1/3 der Fälle zu einer Reaktion - beide Parameter separat betrachtet - obwohl die Riechreize nicht wahrgenommen wurden. Die Reaktionsraten bei Wahrnehmung sind beim Parameter DIN höher als bei DEX, sowohl bei der konzentrationsunabhängigen, als auch bei der konzentrationsabhängigen Betrachtung. Bei folgenden Parametern/Kategorien kommt es zu signifikant mehr Reaktionen bei Wahrnehmung der Reize als ohne Wahrnehmung der Reize:

1. Reizatemzug 2, DIN – konzentrationsunabhängig ( $p=0,03$ )
2. Reizatemzug 2, DIN und DEX gekoppelt – konzentrationsunabhängig ( $p=0,023$ )

Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse des Reizatemzuges 2

DIN 2.RAZ konzentrationsunabhängig				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
53/164			65/133	
32,3%			48,9%	
Signifikant mehr Reaktionen bei Wahrnehmung p=0,03				
DIN 2.RAZ konzentrationsabhängig				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen
35/110	11/35	31/61	7/19	34/72
31,8%	31,4%	50,8%	36,8%	47,2%
Keine Signifikanz zwischen Reaktionen/nicht wahrgenommen und Reaktionen/wahrgenommen				
DEX 2.RAZ konzentrationsunabhängig				

Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
43/142			50/122	
30,3%			40,9%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktionen/nicht wahrgenommen und Reaktionen/wahrgenommen				
DEX 2.RAZ konzentrationsabhängig				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
28/92	11/31	21/54	4/19	29/68
30,4%	35,5%	38,9%	21,1%	42,6%
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/nicht wahrgenommen und Reaktion/wahrgenommen				
2.RAZ DIN und DEX gekoppelt konzentrationsunabhängig				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
81/203			89/172	
39,9%			51,7%	
Signifikant mehr Reaktionen bei Wahrnehmung p=0,023				
2. RAZ DIN und DEX gekoppelt konzentrationsabhängig				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
55/134	18/45	40/77	8/24	49/95
41,0%	40,0%	51,9%	33,3%	51,6%
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/nicht wahrgenommen und Reaktion/wahrgenommen				

#### 4.4.3. Vergleich der Ergebnisse des Reizatemzuges 1 und 2

Vergleicht man die Ergebnisse des 1. Reizatemzuges mit denen des 2. Reizatemzuges, fällt auf, dass bei nicht wahrgenommenen Reizen (beide Parameter separat betrachtet) die Reaktionsrate stets bei rund 1/3 liegt. Bei konzentrationsunabhängiger Betrachtung, sind die Reaktionsraten ohne Wahrnehmung der Reize sowohl im 1. Reizatemzug bei DIN und DEX, als auch im 2. Reizatemzug bei beiden Parametern fast identisch (siehe Tabelle 16). Koppelt man die Parameter Dauer Inspiration/Expiration miteinander, so beträgt die Reaktionsrate 41,9% im 1. Reizatemzug, bzw. 39,9% im 2. Reizatemzug bei konzentrationsunabhängiger Betrachtung.

Tabelle 16: Reaktionsraten RAZ 1 und 2, konzentrationsunabhängig, keine Wahrnehmung

	RAZ 1	RAZ 2
DIN	30,5%	32,3%
DEX	31,0%	30,3%
DIN/DEX	41,9%	39,9%

Mit Wahrnehmung der Schwefelwasserstoffreize sind die Reaktionsraten im RAZ 1 bei Betrachtung der Expiration – konzentrationsabhängig und konzentrationsunabhängig — am höchsten (rund 59%). Die Reaktionsraten sind im 1. Reizatemzug bei Wahrnehmung im Parameter DEX größer als im Parameter DIN.

Im Reizatemzug 2 sind die Reaktionsraten beim Parameter Dauer der Inspiration am größten (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Reaktionsraten bei Wahrnehmung - RAZ 1 und 2, konzentrationsabhängig

Parameter	RAZ 1	RAZ 2
DIN konzentrationsunabhängig	40,6%	48,9%
DIN 2 ppm	42,6%	50,8%
DIN 4 ppm	38,9%	47,2%
DEX konzentrationsunabhängig	59,0%	41,0%
DEX 2 ppm	59,3%	39,0%
DEX 4 ppm	58,8%	42,6%
DIN/DEX gekoppelt/konzentrationsunabhängig	60,5%	51,7%
DIN/DEX 2 ppm	62,3%	51,9%
DIN/DEX 4 ppm	58,9%	51,6%

#### 4.5. Betrachtung des 3./4. und 5. Reizatemzuges

Bei der Untersuchung der ersten beiden Reizatemzüge ist aufgefallen, dass die Patienten ohne Wahrnehmung der Schwefelwasserstoffreize in etwa 1/3 der Fälle Atemunregelmäßigkeiten zeigten. Da bereits die Ruheatmung starken Schwankungen unterlag und nur 60% der Ruheatemkomplexe beim Parameter DIN bzw. 53% beim Parameter DEX regelmäßig waren, sollte untersucht werden, ob es sich bei der genannten Reaktionsrate von 1/3 auf nicht wahrgenommene Reize um echte Reaktionen handelte. Es lag die Vermutung nahe, dass es sich auch um Artefakte, d.h. um physiologische Schwankungen im Rahmen der normalen Atmung handeln könnte, oder aber um eine subkortikale Reaktion. Kommt es nach einem Reiz zu einer Riechreizfolgereaktion, so tritt diese unmittelbar nach dem kurzen Reiz auf. Die Atmungsänderung müsste jedoch nach Reizende wieder verschwinden, die Atmung sollte wieder regelmäßig werden. Deshalb wurde der 3.-5. Atemzug nach Reizgabe untersucht. Tritt bei Betrachtung dieser Atemzüge dennoch eine Reaktionsrate in der Größenordnung von 1/3 auf, so kann man eher von einem Artefakt ausgehen, wenn die Reaktionsraten nach nicht wahrgenommenen Reizen auf dem gleichen Niveau liegen. Der 3. Reizatemzug beginnt nach ca. 10 s, wenn man von einer Atemzugsdauer von 5 s ausgeht. Eine subkortikale Reaktion ist nach einer Zeit von mind. 10 s nach Reizgabe vermutlich unwahrscheinlich.

##### 4.5.1. Reizatemzug 3

Wie bei der Untersuchung des Reizatemzuges 1 und 2 wird auch in diesem Kapitel mit der gleichen Gliederung wie in 4.4.1. gearbeitet. Neben den Reaktionsraten in den einzelnen Parametern und Reizkonzentrationen, wird in Klammern jeweils die Anzahl der Reaktionen auf die geeigneten RAK dokumentiert, z.B. 4 Reaktionen bei 19 geeigneten RAK (4/19).

#### 4.5.1.1. RAZ 3, DIN – konzentrationsunabhängig

Beim Parameter DIN sind 297 Atemkomplexe geeignet, d.h. für die Auswertung der Reizatemzüge verwendbar. Ohne Wahrnehmung der Reize kam es zu einer Reaktionsrate von 29,9% (49 Reaktionen bei 164 geeigneten RAK). Mit Wahrnehmung konnten 45 Reaktionen auf 133 Reize beobachtet werden, das entspricht einem Prozentsatz von 33,8%. Die Patienten reagierten nicht signifikant häufiger bei Wahrnehmung ( $p=0,531$ ).

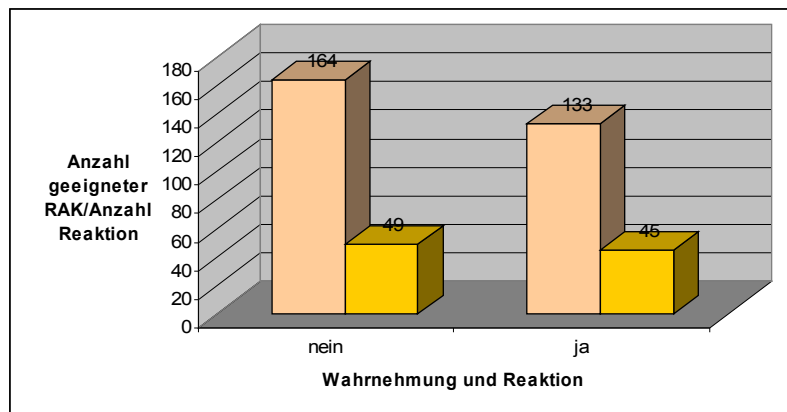


Abb. 30: Reaktionen 3. RAZ DIN — konzentrationsunabhängig

#### 4.5.1.2. RAZ 3, DIN – konzentrationsabhängig

Die Reaktionsrate bei nicht wahrgenommenen schwachen Reizen beträgt 30,0% (33 Reaktionen bei 110 geeigneten RAK), bei mittleren Reizen 31,4% (11/35) und bei starken Reizen 26,3% (5/19). Bei Wahrnehmung lag die Häufigkeit der Reaktionen bei der mittleren Reizkonzentration bei 37,7% (23/61), bei der starken Reizkonzentration bei 30,5% (22/72). Es besteht keine Signifikanz zwischen den Reaktionshäufigkeiten wahrgenommener und nicht wahrgenommener Reize für 2 ppm ( $p=0,659$ ) und für 4 ppm ( $p=0,786$ ).

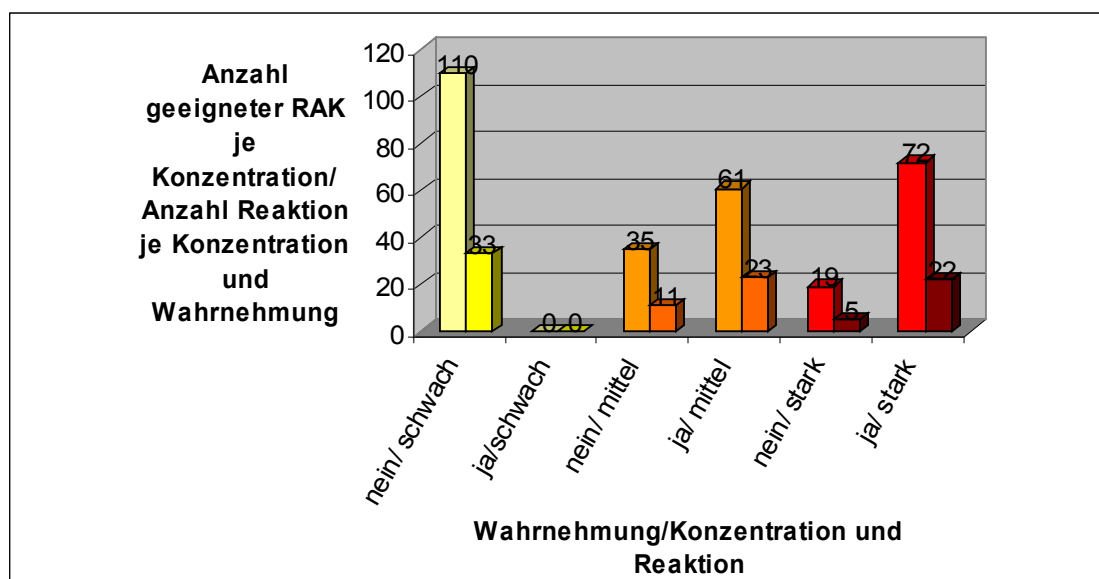


Abb. 31: Reaktionen 3. RAZ DIN — konzentrationsabhängig

#### 4.5.1.3. RAZ 3, DEX – konzentrationsunabhängig

Beim Parameter DEX waren 264 Atemkomplexe geeignet. Bei nicht wahrgenommenen Reizen kam es in 35,9% (51/142) zu einer Reaktion, bei Wahrnehmung dagegen in 36,9% (45/122). Die Patienten reagierten nicht signifikant häufiger bei Wahrnehmung als ohne Wahrnehmung der Reize ( $p=0,898$ ).

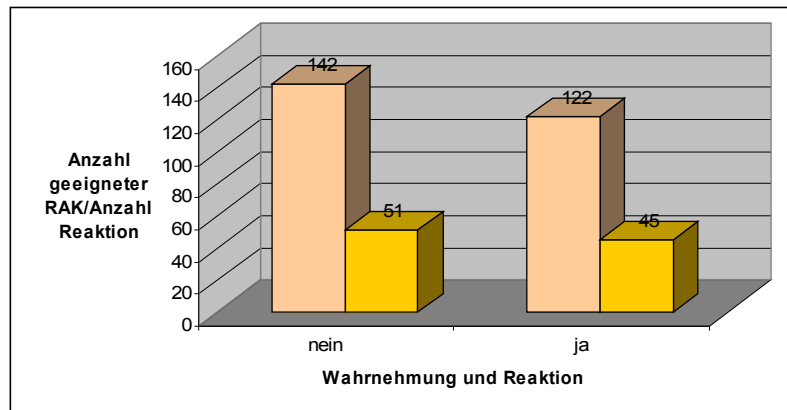


Abb. 32: Reaktionen 3. RAZ DEX - konzentrationsunabhängig

#### 4.5.1.4. RAZ 3, DEX – konzentrationsabhängig

Die Reaktionsrate bei nicht wahrgenommenen schwachen Reizen lag bei 37,0% (34/92), bei mittlerer Reizkonzentration bei 32,3% (10/31) und bei starker Reizkonzentration bei 36,8% (7/19). Kam es zu einer Wahrnehmung, reagierten die Patienten auf 2 ppm Reize in 33,3% (18/54), auf 4 ppm starke Reize in 39,7% (27/68). Es kam zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den Reaktionsraten für wahrgenommene bzw. nicht wahrgenommene 2 ppm Reize ( $p=1,00$ ) und 4 ppm Reize ( $p=1,00$ ).

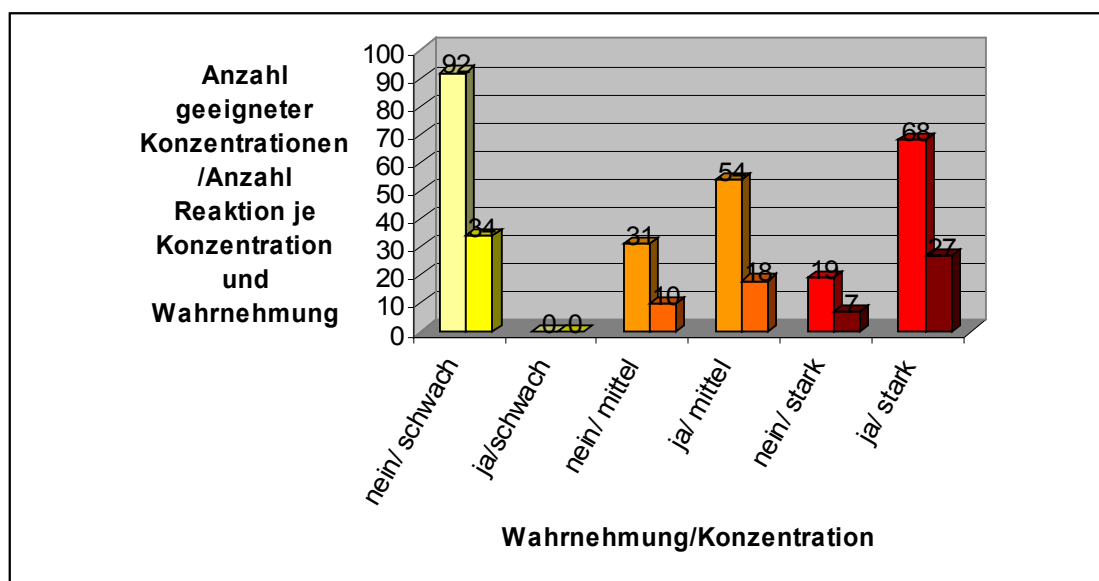


Abb. 33: Reaktionen 3. RAZ DEX — konzentrationsabhängig

#### 4.5.1.5. RAZ 3, DIN/DEX – konzentrationsunabhängig

Werden bei Parameter der Dauer miteinander gekoppelt erhält man folgende Ergebnisse: Ohne Wahrnehmung der Stimuli betrug die Reaktionsrate 41,9% (85/203). Bei Wahrnehmung der Reize kam es in 44,8% zu einer Reaktion (77/172). Es besteht kein signifikanter Unterschied der Reaktionsraten bei Wahrnehmung, bzw. ohne Wahrnehmung ( $p=0,602$ ).

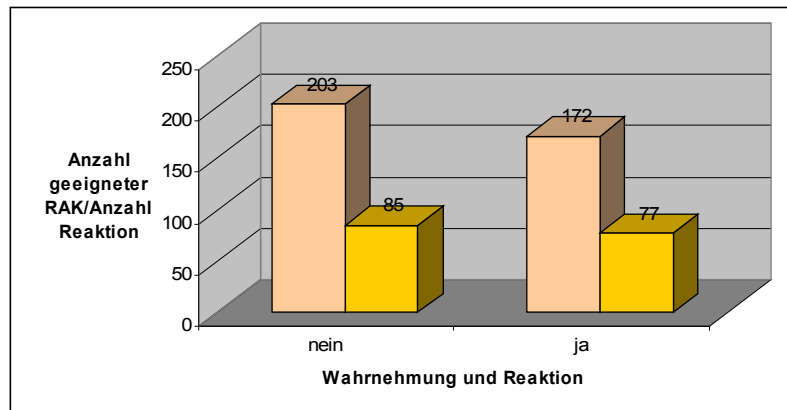


Abb. 34: Reaktionen 3. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsunabhängig

#### 4.5.1.6. RAZ 3, DIN/DEX – konzentrationsabhängig

Bei der Untersuchung der einzelnen Reizkonzentrationen getrennt voneinander ließen sich folgende Ergebnisse gewinnen: wurden die Schwefelwasserstoffreize nicht wahrgenommen so reagierten die Patienten bei der schwachen Reizkonzentration in 41,8% (56/134), bei der mittleren (19/45) in 42,2% und der starken Reizkonzentration (10/24) in 41,7% der Fälle. Kam es zu einer Wahrnehmung der applizierten Reize, betrug die Reaktionsrate bei der mittleren Konzentration 45,5% (35/77) und bei der starken 44,2% (42/95). Es besteht keine Signifikanz zwischen den Reaktionshäufigkeiten bei Wahrnehmung, bzw. ohne Wahrnehmung der 2 ppm Reize ( $p=0,850$ ) oder der 4 ppm Reize ( $p=1,000$ ).

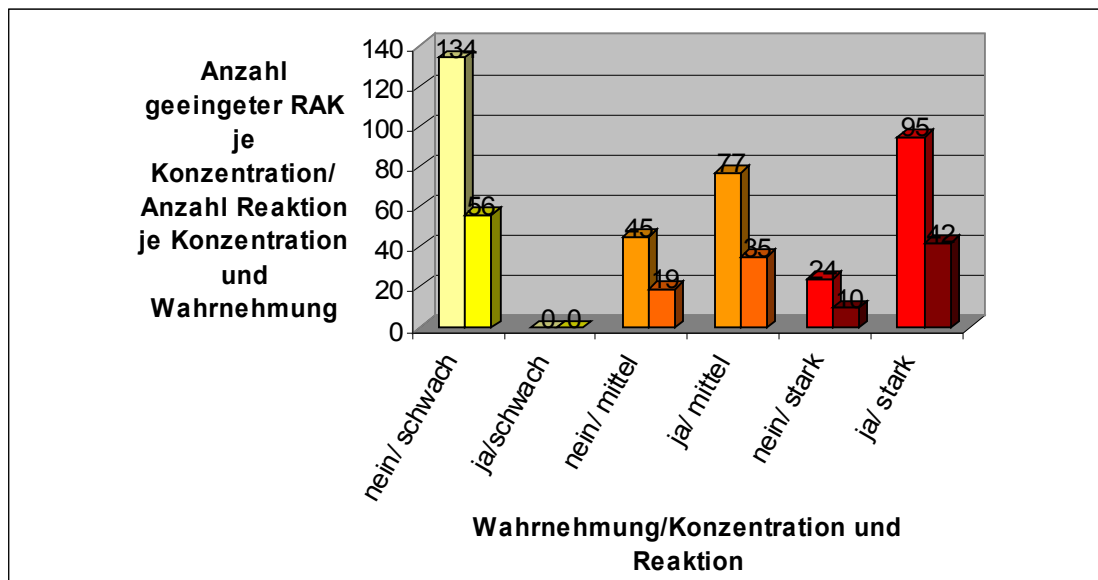


Abb. 35: Reaktionen 3.RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsabhängig

#### 4.5.1.7. Zusammenfassung Reizatemzug 3

In der Tabelle 18 sind die einzelnen Ergebnisse des 3. Reizatemzuges noch einmal zusammengefasst. Grundsätzlich lässt sich aussagen, dass sich die Reaktionsraten für Wahrnehmung und ohne Wahrnehmung angleichen. Werden die Parameter miteinander gekoppelt besteht kaum noch ein Unterschied in der Reaktionshäufigkeit (konzentrationsunabhängig) zwischen „Reize nicht wahrgenommen“ und „Reize wahrgenommen“ (42%/45%).

Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse Reizatemzug 3

DIN 3.RAZ alle Konzentrationen		
Reaktion/nicht wahrgenommen		Reaktion/wahrgenommen



49/164			45/133	
29,9%			33,8%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktionen/wahrgenommen und Reaktionen/nicht wahrgenommen				
DIN 3.RAZ einzelne Konzentrationen				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
33/110	11/35	23/61	5/19	22/72
30,0%	31,4%	37,7%	26,3%	30,6%
Keine Signifikanz zwischen Reaktionen/wahrgenommen und Reaktionen/nicht wahrgenommen				
DEX 3.RAZ alle Konzentrationen				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
51/142			45/122	
35,9%			36,9%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktionen/wahrgenommen und Reaktionen/nicht wahrgenommen				
DEX 3.RAZ einzelne Konzentrationen				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
34/92	10/31	18/54	7/19	27/68
37,0%	32,3%	33,3%	36,8%	39,7%
Keine Signifikanz zwischen Reaktionen/wahrgenommen und Reaktionen/nicht wahrgenommen				
3.RAZ DIN und DEX gekoppelt alle Konzentrationen				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
85/203			77/172	
41,9%			44,8%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktionen/wahrgenommen und Reaktionen/nicht wahrgenommen				
3. RAZ DIN und DEX gekoppelt einzelne Konzentrationen				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
56/134	19/45	35/77	10/24	42/95
41,8%	42,2%	45,5%	41,7%	44,2%
Keine Signifikanz zwischen Reaktionen/wahrgenommen und Reaktionen/nicht wahrgenommen				

#### 4.5.2. Reizatemzug 4

Analog der vorangehenden Reizatemzüge werden auch beim 4. Reizatemzug die Reaktionsraten bei Wahrnehmung und ohne Wahrnehmung in den verschiedenen Parametern untersucht.

##### 4.5.2.1. RAZ, DIN – konzentrationsunabhängig

133 Reize wurden von den Patienten wahrgenommen, 164 wurden nicht wahrgenommen. Betrachtet man alle Konzentrationen zusammen, so liegt die Reaktionsrate ohne Wahrnehmung der Reize bei 31,1% (51 Reaktionen), bzw. bei 31,6% (42 Reaktionen) für wahrgenommene

Reize. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Reaktionshäufigkeiten für wahrgenommene, bzw. nicht wahrgenommene Reize ( $p=1,000$ ).

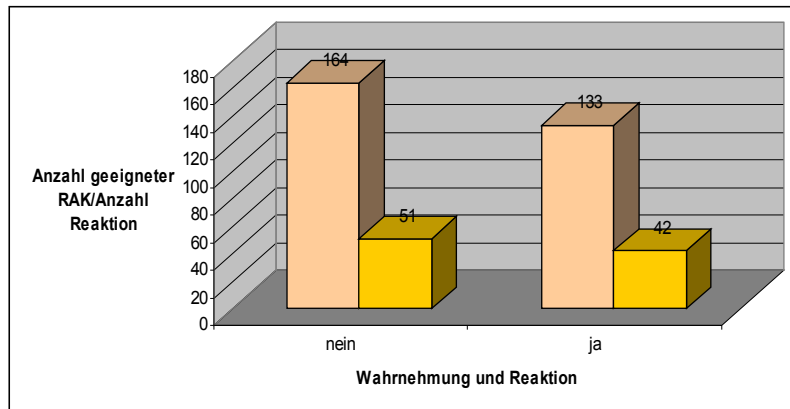


Abb. 36: Reaktionen 4. RAZ DIN — konzentrationsunabhängig

#### 4.5.2.2. RAZ 4, DIN – konzentrationsabhängig

Untersucht man die verschiedenen Reizkonzentrationen getrennt voneinander, so liegt die Reaktionshäufigkeit für nicht wahrgenommene schwache Stimuli bei 30,9% (34/110), für mittlere Stimuli bei 31,4% (11/35) und für starke Stimuli bei 31,6% (6/19). Auch bei Wahrnehmung der einzelnen Konzentrationen unterscheiden sich die Werte kaum: auf 61 mittlere Reize wurde in 29,5% (18 Reaktionen) reagiert, auf 72 starke Reize in 33,3% (24 Reaktionen). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Reaktionsraten zwischen Wahrnehmung und ohne Wahrnehmung ( $p= 1,000$  für 2 ppm und 4 ppm Reize).

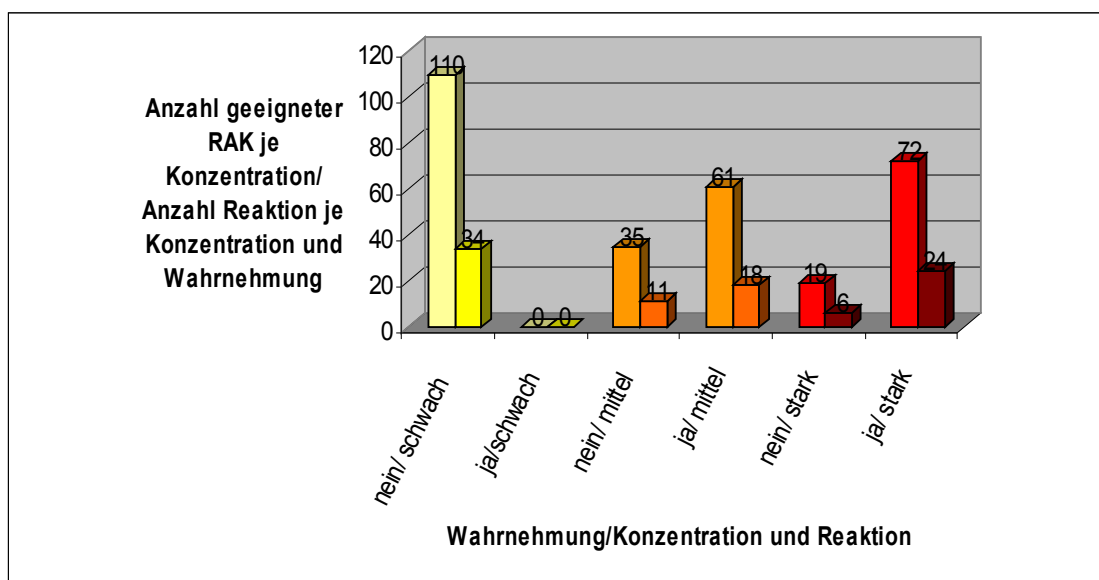


Abb. 37: Reaktionen 4. RAZ DIN — konzentrationsabhängig

#### 4.5.2.3. RAZ 4, DEX – konzentrationsunabhängig

Beim Parameter DEX sind 264 Atemkomplexe geeignet 142 Reize wurden nicht wahrgenommen (49 Reaktionen), 122 Stimuli wurden wahrgenommen (37 Reaktionen). Es besteht ein Unterschied von 4,2% in der Reaktionshäufigkeit von nicht wahrgenommenen (34,5%) zu wahrgenommenen Reizen (30,3%). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,511$ ).

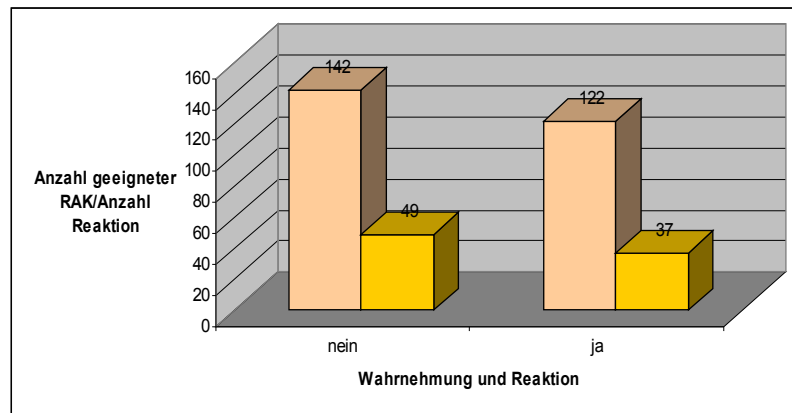


Abb. 38: Reaktionen 4. RAZ DEX — konzentrationsunabhängig

#### 4.5.2.4. RAZ 4, DEX – konzentrationsabhängig

Ohne Wahrnehmung der 92 schwachen und 31 mittleren Reize lag die Reaktionshäufigkeit jeweils bei 33,7% und 35,5% (31 bzw. 11 Reaktionen), bei starken Reizen bei 31,6% (6/19). Mit Wahrnehmung reagierten die Patienten in 24,1% (13/54) auf die mittleren Reizkonzentrationen, in 35,3% (24/68) auf die starken Reizkonzentrationen. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Reaktionshäufigkeiten der mittleren und starken Stimuli ( $p=0,319$  und  $p=0,794$ ).

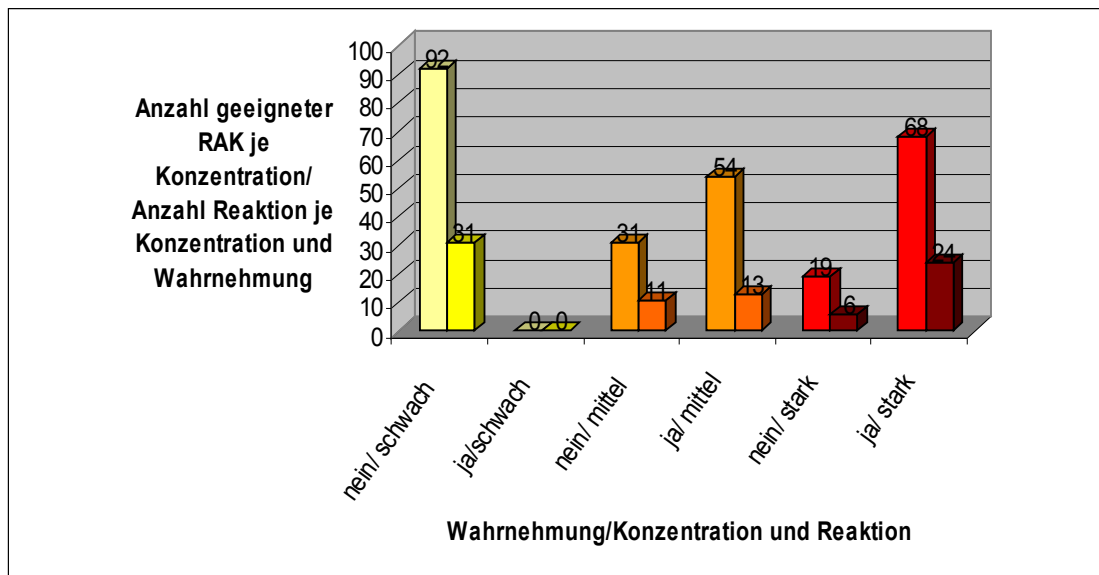


Abb. 39: Reaktionen 4. RAZ DEX — konzentrationsabhängig

#### 4.5.2.5. RAZ 4, DIN/DEX – konzentrationsunabhängig

Werden die Parameter DIN und DEX miteinander gekoppelt, so besteht kaum ein Unterschied zwischen der Reaktionshäufigkeit auf wahrgenommene und nicht wahrgenommene Reize

(41,4%/41,3%). Es gab 84 Reaktionen auf 203 nicht wahrgenommene Reize und 71 Reaktionen auf 172 wahrgenommene Reize. Es gibt keinen signifikanten Unterschied ( $p=1,000$ ).

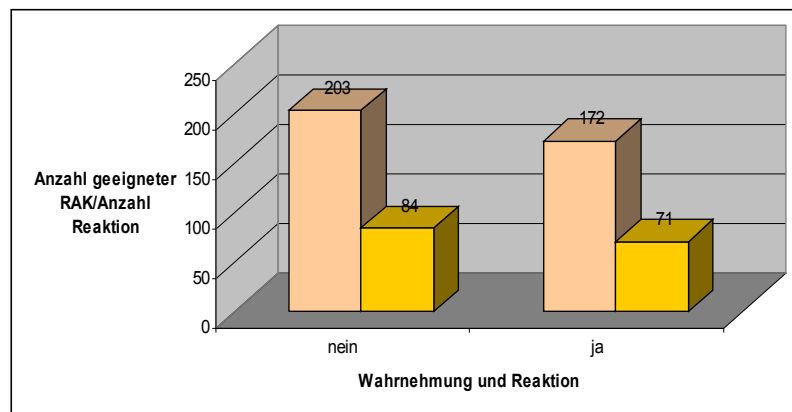


Abb. 40: Reaktionen 4. RAZ DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsunabhängig

#### 4.5.2.6. RAZ 4, DIN/DEX – konzentrationsabhängig

Bei Kopplung beider Parameter der Dauer, wurde auf nicht wahrgenommene schwache Reize in 42,5% (57/134), auf mittlere Reize in 40,0% (18/45) und auf starke Reize in 37,5% (9/24) reagiert. Bei Wahrnehmung der mittleren Reize, kam es in 36,4% (28/77) zu einer Reaktion, wurden starke Stimuli wahrgenommen, betrug die Reaktionshäufigkeit 45,3% (43/95). Es besteht keine Signifikanz zwischen wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen 2 ppm ( $p=0,703$ ) und 4 ppm Reizen ( $p=0,646$ ).

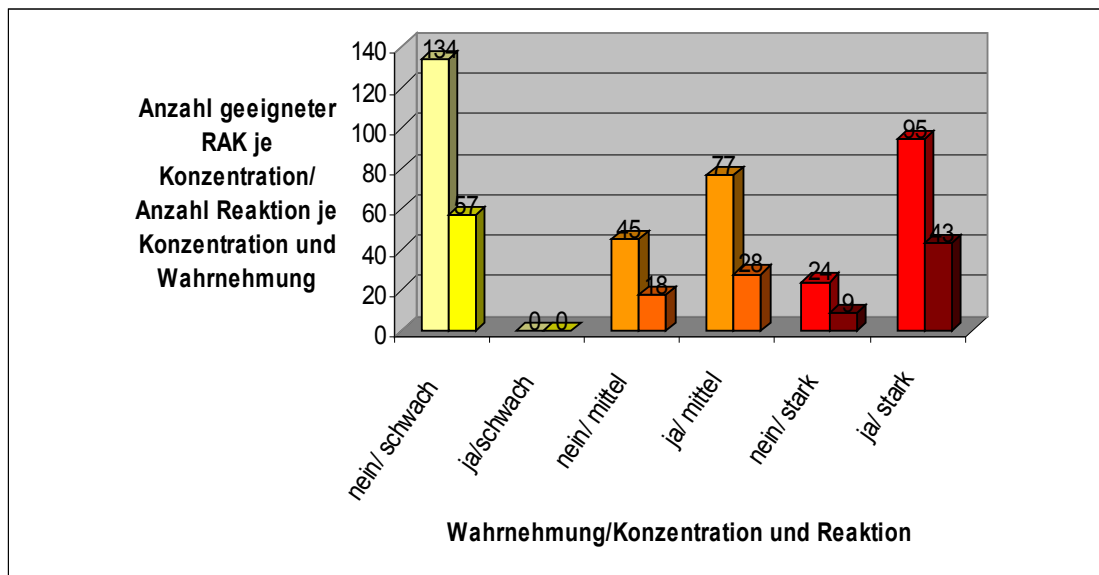


Abb. 41: Reaktionen 4. RAZ DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsabhängig

#### 4.5.2.7. Zusammenfassung Reizatemzug 4

In Tabelle 19 sind die einzelnen Ergebnisse des 4. RAZ zusammengefasst. Insgesamt kann man sagen, dass sich auch im Reizatemzug 4 die Werte der Reaktionshäufigkeiten wahrgenommener und nicht wahrgenommener Reize weiter angeglichen haben. Werden alle Konzentrationen für den Parameter DIN zusammen betrachtet so besteht lediglich ein Unterschied von 0,5% in der

Reaktionshäufigkeit zwischen nicht wahrgenommenen und wahrgenommenen Reizen (31,1%/31,6%). Beim Parameter DEX beträgt dieser Unterschied 4,2% (34,5%/30,3%).

Tabelle 19: Zusammenfassung der Ergebnisse Reizatemzug 4

DIN 4.RAZ konzentrationsunabhängig				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
51/164			42/133	
31,1%			31,6%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				
DIN 4.RAZ konzentrationsabhängig				
0,5 ppm		2 ppm		4 ppm
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
34/110	11/35	18/61	6/19	24/72
30,9%	31,4%	29,5%	31,6%	33,3%
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				
DEX 4.RAZ konzentrationsunabhängig				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
49/142			37/122	
34,5%			30,3%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				
DEX 4.RAZ konzentrationsabhängig				
0,5 ppm		2 ppm		4 ppm
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
31/92	11/31	13/54	6/19	24/68
33,7%	35,5%	24,1%	31,6%	35,3%
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				

4.RAZ DIN und DEX gekoppelt konzentrationsunabhängig				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
84/203			71/172	
41,4%			41,3%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				
4. RAZ DIN und DEX gekoppelt konzentrationsabhängig				
0,5 ppm		2 ppm		4 ppm
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
57/134	18/45	28/77	9/24	43/95
42,5%	40,0%	36,4%	37,5%	45,3%
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				

### 4.5.3. Reizatemzug 5

Analog der 4 vorhergehenden Reizatemzüge, soll auch bei diesem herausgearbeitet werden, ob ein Unterschied — in Bezug auf die Reaktionshäufigkeiten wahrgenommener und nicht wahrgenommener Reize - besteht. Es wird die in 4.4.1. beschriebene Gliederung beibehalten. In Klammern stehen jeweils die Reaktionen pro geeignete Ruheatemkomplexe der einzelnen Parameter.

#### 4.5.3.1. RAZ 5, DIN – konzentrationsunabhängig

Beim Parameter DIN waren 297 Ruheatemkomplexe für eine Betrachtung der Reizatmung verwendbar. Es wurde zuerst konzentrationsunabhängig untersucht, wie viele Reaktionen es auf die 164 nicht wahrgenommenen, bzw. auf die 133 wahrgenommenen Reize gab. Die Reaktionsraten lagen bei 29,3% (48/164) ohne Wahrnehmung und bei 33,1% (44/133) mit Wahrnehmung der Reize. Es besteht ein Unterschied von 3,8% und damit keine Signifikanz ( $p=0,529$ ).

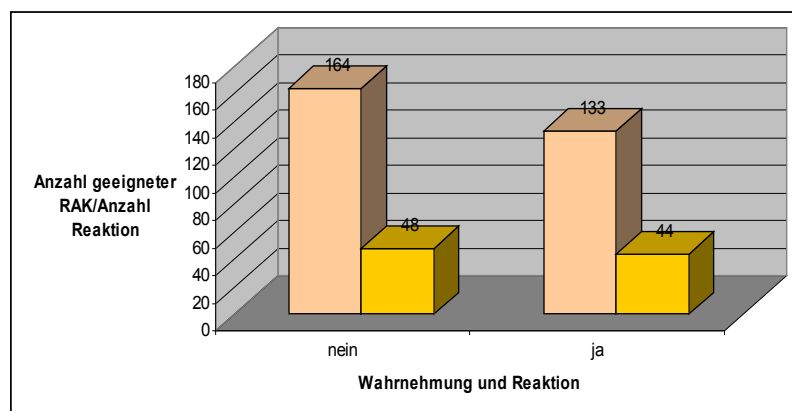


Abb. 42: Reaktionen 5. RAZ DIN — konzentrationsunabhängig

#### 4.5.3.2. RAZ 5, DIN – konzentrationsabhängig

Vergleicht man die Reaktionshäufigkeiten der einzelnen Konzentrationen gelangt man zu folgenden Ergebnissen: One Wahrnehmung kam es bei schwachen Schwefelwasserstoffreizen in 28,2% (31/110), bei mittleren Reizen in 31,4% (11/35) und bei starken Reizen in 31,6% (6/19) zu einer Reaktion. Im Gegensatz dazu lagen die Reaktionsraten bei Wahrnehmung bei folgenden Werten: 34,4% (21/61) bei mittlerer Konzentration, 31,9% (23/72) bei starker Konzentration. Auch bei diesen Werten besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Reaktionshäufigkeiten wahrgenommener und nicht wahrgenommener 2 ppm ( $p=0,825$ ) oder 4 ppm Reize ( $p=1,000$ ).

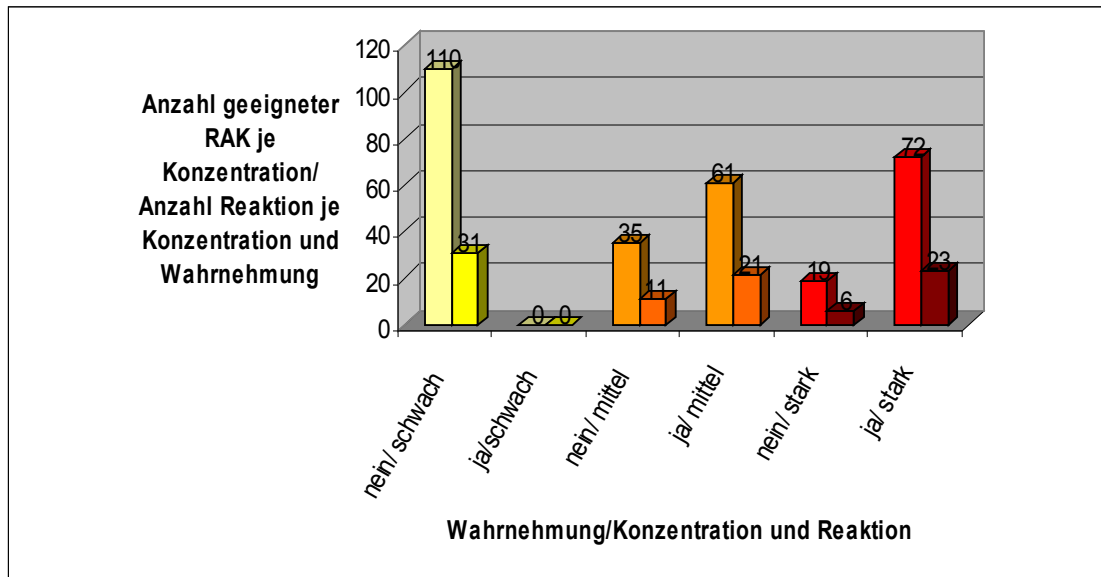


Abb. 43: Reaktionen 5. RAZ DIN — konzentrationsabhängig

#### 4.5.3.3. RAZ 5, DEX – konzentrationsunabhängig

Beim Parameter DEX waren 264 Ruheatemkomplexe geeignet, d.h. für eine Auswertung der Reizatemzüge verwendbar. Unabhängig von der Reizkonzentration reagierten die Patienten auf nicht wahrgenommene Reize in 34,5% (49/142) und auf wahrgenommene Reize in 32,0% (39/122). Es besteht ein Unterschied von 2,5% in der Reaktionshäufigkeit zwischen Wahrnehmung und keine Wahrnehmung ( $p=0,696$ ).

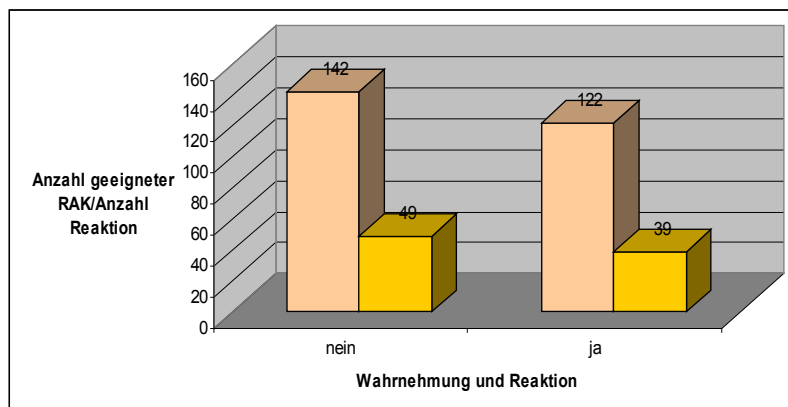


Abb. 44: Reaktionen 5. RAZ DEX — konzentrationsunabhängig

#### 4.5.3.4. RAZ 5, DEX – konzentrationsabhängig

Zwischen den einzelnen Reizkonzentrationen bestehen kaum noch Unterschiede bei den Reaktionsraten von nicht wahrgenommenen und wahrgenommenen Reizen. Ohne Wahrnehmung kam es in 34,8% (32/92) zu einer Reaktion bei der schwachen, in 35,5% (11/31) bei der mittleren und in 31,6% (6/19) bei der starken Reizkonzentration. Bei Wahrnehmung reagierten die Patienten in 27,8% (15/54) bei mittlerer und in 35,3% (24/68) bei starker Konzentration. Es besteht keine Signifikanz zwischen den Reaktionshäufigkeiten bei Wahrnehmung und ohne Wahrnehmung der Reize ( $p=0,474$  für 2 ppm,  $p=0,794$  für 4 ppm).

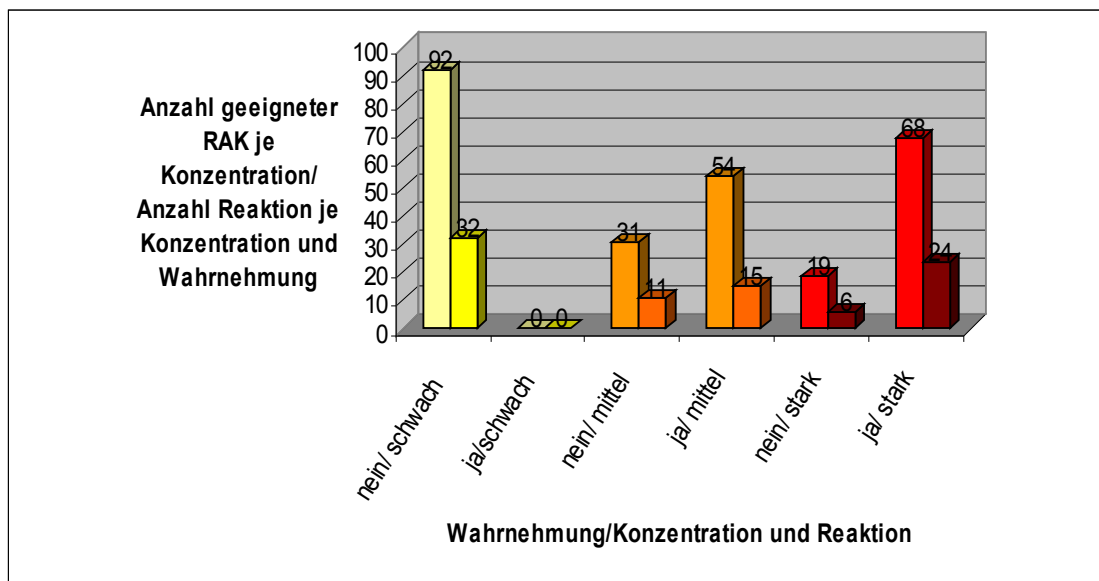


Abb. 45: Reaktionen 5. RAZ DEX — konzentrationsabhängig

#### 4.5.3.5. RAZ 5, DIN/DEX – konzentrationsunabhängig

Auch beim 5. Reizatemzug wurden die Parameter der Dauer miteinander gekoppelt betrachtet. Ohne auf die einzelne Reizkonzentration einzugehen, kam es in 41,9% (85/203) zu einer Reaktion bei nicht Wahrnehmung des Stimulus. Bei Wahrnehmung der Reize betrug die Reaktionsrate 43,6% (75/172). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,754$ ).

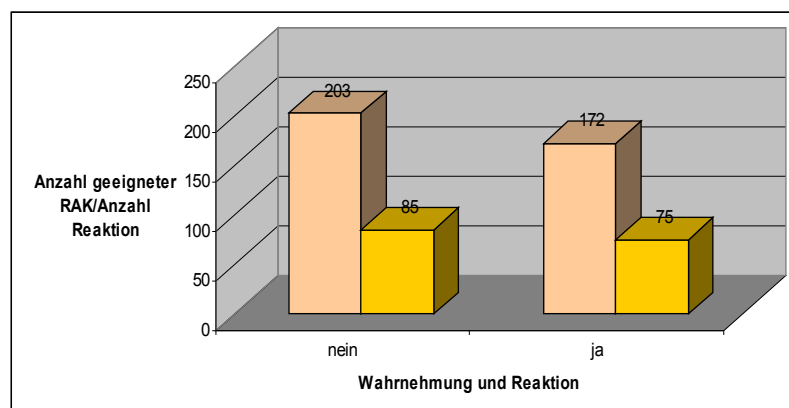


Abb. 46: Reaktionen 5. RAZ DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsunabhängig



#### 4.5.3.6. RAZ 5, DIN/DEX – konzentrationsabhängig

Ohne Wahrnehmung der schwachen (134), mittleren (45) und starken (24) Reizkonzentration liegen die Reaktionsraten in der gleichen Reihenfolge bei 41,8% (56 Reaktionen), 42,2% (19 Reaktionen) und 41,7% (10 Reaktionen). Kam es zur Wahrnehmung der mittleren Konzentration betrug die Reaktionshäufigkeit ebenfalls 41,6% (32/77), bzw. 45,3% (43/95) bei der starken Konzentration. Es besteht keine Signifikanz ( $p=1,000$  für 2 ppm,  $p=0,821$  für 4 ppm).

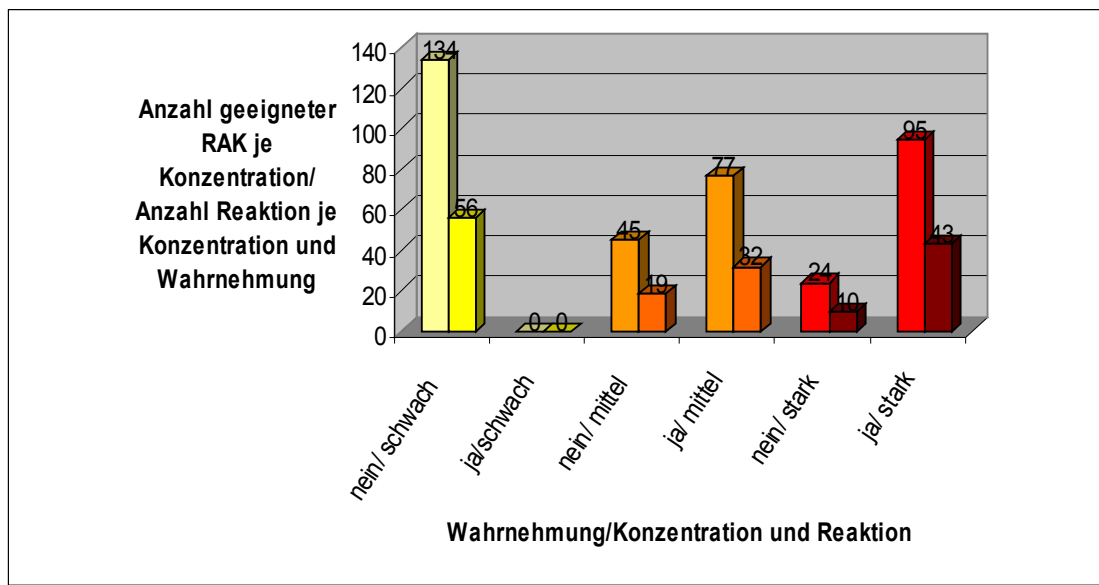


Abb. 47: Reaktionen 5. RAZ DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsabhängig

#### 4.5.3.7. Zusammenfassung Reizatemzug 5

Es bestätigt sich im 5. Reizatemzug, dass es zu einer Egalisierung der Reaktionsraten von wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reizen kam. Insgesamt kommt es in ca. 1/3 zu einer Reaktion, sowohl ohne als auch mit Wahrnehmung liegen die relativen Häufigkeiten zwischen 28% und 35%, bei Betrachtung des Parameters DIN und DEX. Die Tabelle 20 fasst alle Ergebnisse des Reizatemzuges 5 noch einmal zusammen.

Tabelle 20: Zusammenfassung der Ergebnisse Reizatemzug 5

DIN 5.RAZ konzentrationsunabhängig				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
48/164			44/133	
29,3%			33,1%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				
DIN 5.RAZ konzentrationsabhängig				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen
31/110	11/35	21/61	6/19	23/72
28,2%	31,4%	34,4%	31,6%	31,9%
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				
DEX 5.RAZ konzentrationsunabhängig				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
49/142			39/122	
34,5%			32,0%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				
DEX 5.RAZ konzentrationsabhängig				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
32/92	11/31	15/54	6/19	24/68
34,8%	35,5%	27,8%	31,6%	35,3%
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				
5.RAZ DIN und DEX gekoppelt konzentrationsunabhängig				
Reaktion/nicht wahrgenommen			Reaktion/wahrgenommen	
85/203			75/172	
41,9%			43,6%	
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				
5. RAZ Dauer IN und Dauer EX gekoppelt konzentrationsabhängig				
0,5 ppm	2 ppm		4 ppm	
Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion/wahrgenommen	Reaktion/nicht wahrgenommen	Reaktion wahrgenommen
56/134	19/45	32/77	10/24	43/95
41,8%	42,2%	41,6%	41,7%	45,3%
Keine Signifikanz zwischen Reaktion/wahrgenommen und Reaktion/nicht wahrgenommen				

#### 4.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 - konzentrationsunabhängig

Die folgende Tabelle stellt alle gewonnenen Ergebnisse für die konzentrationsunabhängige Betrachtung der Reizatemzüge 1 bis 5, für wahrgenommene und nicht wahrgenommene Reize gegenüber. Es werden jeweils die Parameter Dauer der Inspiration und Dauer der Expiration betrachtet. Dabei bezieht sich die Anzahl der Reaktionen jeweils auf die Zahl geeigneter RAK in der grau markierten Zeile. Die Spalte „Signifikanz“ vergleicht die Reaktionsraten von wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reizen. Dabei signalisiert ein p-Wert kleiner als 0,05 signifikant mehr Reaktionen auf wahrgenommene Reize als auf nicht wahrgenommene. Es gab signifikant mehr Reaktionen bei Wahrnehmung im 1. RAZ DEX und im 2. DIN ( $p=0,003$  und  $p=0,000$ ) Insgesamt gab es in den ersten beiden RAZ prozentual mehr Reaktionen bei Wahrnehmung als ohne Wahrnehmung der Riechreize (DIN und DEX betrachtet). Der Unterschied beträgt mindestens 10,1%.

Beim Parameter DIN (Wahrnehmung) kam es zu signifikant mehr Riechreizfolgereaktionen im RAZ 1 und 2 als im RAZ 3, 4 und 5 ( $p=0,002$ ). Auch beim Parameter DEX (Wahrnehmung) konnte diese Beobachtung gemacht werden ( $p=0,000$ ). Ohne Wahrnehmung der Stimuli blieben die Atemunregelmäßigkeiten vom 1. bis zum 5. RAZ relativ konstant. Die Schwankungsbreite der Prozentwerte beim Parameter DIN (ohne Wahrnehmung, RAZ 1 bis 5) beträgt 2,4 %, beim Parameter DEX 5,6 %. Insgesamt kommt es in ca. 1/3 der Fälle zu einer Atemunregelmäßigkeit ohne Wahrnehmung der Stimuli (in der Betrachtung von DIN und DEX). Auch die Atemänderungen bei Wahrnehmung im 3. bis 5. RAZ liegen bei ca. 1/3.

Tabelle 21: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – konzentrationsunabhängig

RAZ-Nr.	DIN				
	wahrgenommene, geeignete RAK =133		nicht wahrgenommene, geeignete RAK = 164		Signifikanz ja/nein/ p-Wert
	Anzahl der Reaktionen	Prozentwert	Anzahl der Reaktionen	Prozentwert	
1	54	40,60%	50	30,50%	nein, $p=0,087$
2	65	48,90%	52	31,70%	ja, $p=0,003$
3	45	33,80%	49	29,90%	nein, $p=0,531$
4	42	31,60%	51	31,10%	nein, $p=1,000$
5	44	33,10%	48	29,30%	nein, $p=0,529$
RAZ-Nr.	DEX				
	wahrgenommene, geeignete RAK =122		nicht wahrgenommene, geeignete RAK =142		Signifikanz ja/nein/ p-Wert
	Anzahl der Reaktionen	Prozentwert	Anzahl der Reaktionen	Prozentwert	
1	72	59,00%	44	31,00%	ja, $p=0,000$
2	50	41,00%	43	30,30%	nein, $p=0,072$
3	45	36,90%	51	35,90%	nein, $p=0,898$
4	37	30,30%	49	34,50%	nein, $p=0,511$
5	39	32,00%	49	34,50%	nein, $p=0,696$

Tabelle 22: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – konzentrationsunabhängig, DIN/DEX gekoppelt

DIN und DEX gekoppelt					
RAZ-Nr.	wahrgenommene, geeignete RAK =172		nicht wahrgenommene, geeignete RAK =203		Signifikanz ja/nein/
	Anzahl der Reaktionen	Prozentwert	Anzahl der Reaktionen	Prozentwert	p-Wert
1	104	60,50%	85	41,90%	ja, p=0,000
2	89	51,70%	81	39,90%	ja, p=0,023
3	77	44,80%	85	41,90%	nein, p>0,05
4	71	41,30%	84	41,40%	nein, p>0,05
5	75	43,60%	85	41,90%	nein, p>0,05

#### 4.5.5. Zusammenfassung der Ergebnisse RAZ 1 bis 5 – konzentrationsabhängig

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse des RAZ 1 bis 5 für **wahrgenommene** und **nicht wahrgenommene** Stimuli der beiden Parameter DIN und DEX konzentrationsabhängig dargestellt. Betrachtet man die ersten beiden RAZ, reagierten die Patienten prozentual häufiger auf wahrgenommene Reize als auf nicht wahrgenommene Reize (DIN und DEX). Signifikanz besteht im RAZ 1, DEX 2 ppm ( $p=0,024$ ) und 4 ppm ( $p=0,041$ ).

Die Patienten reagierten signifikant häufiger im RAZ 1 und 2 als in den 3 folgenden Reizatemzügen, wenn wahrgenommene mittlere ( $p=0,025$ ) und starke Stimuli ( $p=0,034$ ) der Dauer der Inspiration betrachtet werden. Beim Parameter Dauer der Expiration wurde die gleiche Beobachtung gemacht ( $p=0,001$  für 2 ppm,  $p=0,014$  für 4 ppm). Ohne Wahrnehmung besteht keine Signifikanz zwischen den ersten beiden und den letzten drei Reizatemzügen sowohl im Parameter DIN ( $p=1,000$  für 2 ppm und 4 ppm) als auch im Parameter DEX ( $p=1,000$  für 2 ppm,  $p=0,504$  für 4 ppm). Insgesamt liegen die Reaktionsraten auf nicht wahrgenommene Reize, sowie im RAZ 3 bis 5 bei wahrgenommenen Reizen in der Größenordnung von 1/3. Einschlusskriterium für diese Studie war keine Wahrnehmung der schwachen Stimuli, deshalb gibt es auch keinen einzigen 0,5 ppm Reiz der wahrgenommen wurde. Aus diesem Grund wurden in Tabelle 23 die Reaktionshäufigkeiten schwacher Reize der Dauer Inspiration mit der Dauer Expiration verglichen und auf Signifikanz geprüft.

Es besteht keine Signifikanz während einer Reizkonzentration häufiger zu reagieren als bei einer anderen, die Werte sind in Tabelle 28 dokumentiert. Die Spalte Signifikanz in der Tabelle 28, beschreibt keine Reaktionshäufung während einer Reizkonzentration, die angegebenen p-Werte sind alle größer als 0,05, d.h. die Reizkonzentration hat keinen Einfluss auf die Reaktionshäufigkeit.

Tabelle 23: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – DIN, mittlere Reize

DIN, mittlere Reize			
RAZ-Nr.	wahrgenommen	nicht wahrgenommen	Signifikanz
	2 ppm, 61 geeignete RAK, Anzahl Reaktion/Reaktionsrate	2 ppm, 35 geeignete RAK, Anzahl Reaktion/Reaktionsrate	ja/nein, p-Wert

1	26	42,60%	11	31,40%	nein,p=0,384
2	31	50,80%	11	31,40%	nein,p=0,088
3	23	37,70%	11	31,40%	nein,p=0,659
4	18	29,50%	11	31,40%	nein,p=1,000
5	21	34,40%	11	31,40%	nein,p=0,825

Tabelle 24: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – DIN, starke Reize

DIN, starke Reize					
RAZ-Nr.	wahrgenommen		nicht wahrgenommen		Signifikanz ja/nein, p-Wert
	4 ppm, 72 geeignete RAK, Anzahl Reaktion/Reaktionsrate		4 ppm, 19 geeignete RAK, Anzahl Reaktion/Reaktionsrate		
1	28	38,90%	5	26,30%	nein,p=0,423
2	34	47,20%	7	36,80%	nein,p=0,450
3	22	30,60%	5	26,30%	nein,p=0,786
4	24	33,30%	6	31,60%	nein,p=1,000
5	23	31,90%	6	31,60%	nein,p=1,000

Tabelle 25: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – DEX, mittlere Reize

DEX, mittlere Reize					
RAZ-Nr.	wahrgenommen		nicht wahrgenommen		Signifikanz ja/nein, p-Wert
	2 ppm, 54 geeignete RAK, Anzahl Reaktion/Reaktionsrate		2 ppm, 31 geeignete RAK, Anzahl Reaktion/Reaktionsrate		
1	32	59,30%	10	32,30%	ja,p=0,024
2	21	38,90%	11	35,50%	nein,p=0,819
3	18	33,30%	10	32,30%	nein,p=1,000
4	13	24,10%	11	35,50%	nein,p=0,319
5	15	27,80%	11	35,50%	nein,p=0,474

Tabelle 26: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – DEX, starke Reize

DEX, starke Reize					
RAZ-Nr.	wahrgenommen		nicht wahrgenommen		Signifikanz ja/nein, p-Wert
	4 ppm, 68 geeignete RAK, Anzahl Reaktion/Reaktionsrate		4 ppm, 19 geeignete RAK, Anzahl Reaktion/Reaktionsrate		
1	40	58,90%	6	26,30%	ja,p=0,041
2	29	47,20%	4	36,80%	nein,p=0,112
3	27	30,60%	7	26,30%	nein,p=1,000
4	24	33,30%	6	31,60%	nein,p=0,794
5	24	31,90%	6	31,60%	nein,p=0,794

Tabelle 27: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – DEX, DIN, schwache Reize

DIN, schwache Reize			DEX, schwache Reize		
RAZ-Nr.	nicht wahrgenommen		nicht wahrgenommen		Signifikanz ja/nein, p-Wert
	0,5 ppm, 110 geeignete RAK, Anzahl Reaktion/Reaktionsrate		0,5 ppm, 92 geeignete RAK, Anzahl Reaktion/Reaktionsrate		
1	34	30,90%	28	30,40%	nein,p=1,000
2	35	31,80%	28	30,40%	nein,p=0,879
3	33	30.00%	34	37.00%	nein.p=0.368

4	34	30,90%	31	33,70%	nein, p=0,763
5	31	28,20%	32	34,80%	nein, p=0,361

Tabelle 28: Unterschiede in der Reaktionshäufigkeit bezüglich Reizkonzentration

RAZ Nr.	DIN				
	2 ppm Reize		4 ppm Reize		Signifikanz ja/nein, p-Wert
	reagiert	nicht reagiert	reagiert	nicht reagiert	
1	26	35	28	44	nein, 0,724
2	31	30	34	38	nein, 0,729
RAZ Nr.	DEX				
	2 ppm Reize		4 ppm Reize		Signifikanz ja/nein, p-Wert
	reagiert	nicht reagiert	reagiert	nicht reagiert	
1	32	22	40	28	nein, 1,000
2	21	33	29	39	nein, 0,714

Abschließend kommt man zu der Feststellung, dass man bei der Untersuchung hypomischer Patienten und deren Riechreizfolgereaktionen auf unterschwellige H<sub>2</sub>S Stimuli, in ca. 1/3 der Fälle mit Atemunregelmäßigkeiten rechnen muss. Diese Atemunregelmäßigkeiten traten signifikant/prozentual seltener auf als die RRFR auf wahrgenommene Stimuli und können als Artefakte betrachtet werden, dies ist auch noch Gegenstand der Diskussion im Kapitel 5.2..

#### 4.6. Beurteilung der Qualität und des Ausmaßes der Reaktionen

Die bisherige Darstellung der Ergebnisse zielte darauf ab, Reaktionen – abhängig von der Wahrnehmung - in den einzelnen poststimulatorischen Atemzügen, bei nachgewiesener regelmäßiger Ruheatmung zu untersuchen. Im Folgenden soll nun die Qualität, d.h. die Verlängerung oder Verkürzung der Parameter der Dauer, bei einer RRFR beleuchtet werden. Mit Hilfe des Mittelwertes wurde die Richtung einer Reaktion bewertet. Das folgende Beispiel soll die Vorgehensweise verdeutlichen:

Tabelle 29: Beispiel eines Atemkomplexes für den 10. Reiz eines Probanden sowie erfolgte Reaktion der Atmung während des Reizes (grau markierte Fläche)

<u>Atemzüge</u>	<u>DIN.</u>	<u>DEX.</u>
1. Ruheatemzug	1,450	2,320
2. Ruheatemzug	1,325	2,575
3. Ruheatemzug	1,295	2,590
4. Ruheatemzug	1,415	2,225
5. Ruheatemzug	1,415	2,400
1. Reizatemzug	1,740	1,750

2. Reizatemzug	1,195	2,045
<b>Mittelwert Ruheatmung</b>	1,380	2,422
<b>STABW Ruheatmung</b>	0,066	0,159
MWR - STABW	1,314	2,263
MWR + STABW	1,446	2,581
Variabilitätskoeffizient Ruheatmung	0,048	0,066
Ruheatemzug ist...	geeignet	geeignet
P für 1. Reizatemzug	1,000	0,000
P für 2. Reizatemzug	0,003	0,009

Der Mittelwert der DIN beträgt 1,380, der Wert des 1. Reizatemzuges DIN beträgt 1,740 und liegt damit über dem Mittelwert. Somit wurde die Dauer der Inspiration bei diesem RAZ verlängert. Der Wert des 2. Reizatemzuges liegt mit 1,195 unter dem Mittelwert, d.h. die Dauer der Inspiration hat sich hier verkürzt.

Wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, traten bei Wahrnehmung signifikant bzw. prozentual mehr Reaktionen auf als ohne. Die Atemunregelmäßigkeiten nach nicht wahrgenommenen Reizen werden als Artefakte bewertet, dies ist auch noch Gegenstand der Diskussion im Kapitel 5.2. Aus diesem Grund wurde diese Untersuchung, nur bei Wahrnehmung der Riechreize für die einzelnen Parameter durchgeführt. Es wurde sich dabei ausschließlich auf die ersten beiden Atemzüge nach Reizgabe beschränkt, da im Vergleich zu den RAZ 3 bis 5 signifikant mehr RRFR auftraten ( $p=0,002$  für DIN,  $p=0,000$  für DEX) und Atemänderungen im 3., 4. oder 5. RAZ wahrscheinlich zufällig sind, weil sie nicht häufiger als Atemänderungen auf unterschwellige Reize (Leerreize) auftreten.

Da auch die Konzentration keinen Einfluss auf die Reaktionsrate hatte, wurde die Berechnung der Qualität der Reaktionen nur für die konzentrationsunabhängigen wahrgenommenen Stimuli durchgeführt. Es wird zuerst die Qualität der Reaktionen im Parameter DIN betrachtet, im nächsten Punkt dann das Ausmaß dieser Reaktionen. Wie sich im Einzelnen das Ausmaß einer RRFR berechnet wird in einem folgenden Unterpunkt behandelt.

#### 4.6.1. Dauer Inspiration

Bei 133 **wahrgenommenen** geeigneten Ruheatemkomplexen kam es zu 54 RRFR im 1. und zu 65 RRFR im 2. poststimulatorischen Atemzug.

Tabelle 30: Qualität der Atemänderung während der DIN

Nr. Reizatemzug	WAHRNEHMUNG		
	DIN		
	Reaktion insgesamt	Verlängerung	Verkürzung
1	100% (54)	63% (34)	37,0% (20)

2	100% (65)	36,9% (24)	63,1% (41)
---	-----------	------------	------------

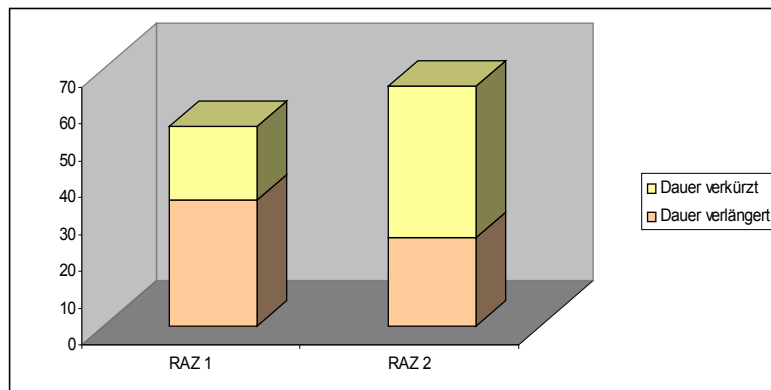


Abb. 48: Qualität der Atemänderung während der Dauer Inspiration

Während sich im RAZ 1 häufiger (63,0%) eine Verlängerung der Dauer der Inspiration eingestellt hat, zeigte sich im 2. RAZ bei der Mehrzahl der RRFR (63,1%) eine Verkürzung. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p=0,010$ ).

#### 4.6.1.1. Ausmaß der RRFR

Die Dauer der Inspiration zeigte häufiger eine Verlängerung im 1. RAZ und häufiger eine Verkürzung im 2. RAZ. Das Wort „häufig“ bezieht sich hierbei auf das Ereignis einer RRFR, d.h. es gab häufiger RRFR die eine Verlängerung im 1. RAZ zeigten, als eine Verkürzung. In diesem Abschnitt soll nun das Ausmaß dieser häufigen Veränderungen betrachtet werden. Mit Hilfe des Mittelwertes der Ruheatmung und dem Wert des jeweiligen Reizatemzuges wurde das Ausmaß der Atemänderung berechnet. Folgendes Beispiel verdeutlicht unser Vorgehen: Der Mittelwert (MW) der Ruheatmung der Dauer der Inspiration (Tabelle 29) beträgt 1,380. Der Wert des 1. RAZ 1,740 (Verlängerung). Die absolute Änderung im 1. poststimulatorischen Atemzug beträgt demnach 0,360. Bezogen auf den MW der Ruheatmung hat sich dieser Atemzug um 26,1% verlängert ( $0,360/1,380$ ). Für jeden einzelnen Patienten und jede häufige Atemänderung wurde diese Untersuchung durchgeführt und ein MW (in %) des Ausmaßes seiner Atemänderung erhoben, außerdem wurde die Anzahl der Verlängerung/Verkürzung patientenspezifisch dargestellt (s. Tabelle 31 und 32). Das minimale Ausmaß einer Atemänderung nach einem Riechreiz ist orange, das maximale rot hervorgehoben. Bisher wurde in Arbeiten zum olfakto-respiratorischen Reflex das Hauptaugenmerk auf das Vorhandensein einer Reaktion an sich gelegt, deswegen interessierte uns das Ausmaß einer RRFR bei Riechreizwahrnehmung, um eventuelle Gesetzmäßigkeiten erkennen zu können.



Tabelle 31 und Tabelle 32: Ausmaß der häufigen Atemänderungen, DIN

1.RAZ DIN Verlängert			2.RAZ DIN Verkürzt		
Patient	Anzahl der Verlängerung	MW Veränderung in %	Patient	Anzahl der Verkürzung	MW Veränderung in %
gokw	1	6,2	behe	2	26,6
hakh	1	18,1	beli	1	19,3
kj	4	29,1	bowo	2	65,0
laro	2	25,1	drma	4	19,4
lesa	4	29,8	grma	2	22,3
neka	1	35,6	hakh	1	17,0
rg	4	20,3	jaka	1	12,0
rögü	3	32,3	ka	1	19,0
soha	4	36,5	kj	1	13,4
sügü	1	10,3	laro	5	59,2
weju	1	13,2	lesa	1	14,5
wohe	3	22,8	logi	2	46,8
tare	5	33,7	soha	4	36,9
Summe	34		sügü	1	15,5
			weju	5	30,1
			wohe	4	52,5
			tare	4	26,3
			Summe	41	

Bei Reizwahrnehmung verlängert sich - durchschnittlich - die Dauer der Inspiration im 1. RAZ bei einzelnen Patienten um minimal 6,2% und maximal 36,5%. Der 2. RAZ Dauer Inspiration verkürzt sich um minimal 12% und maximal 65%.

#### 4.6.2. Dauer Expiration

Bei 122 **wahrgenommenen** geeigneten Ruheatemkomplexen kam es zu 72 RRFR im 1. und zu 50 RRFR im 2. poststimulatorischen Atemzug.

Tabelle 33: Qualität der Atemänderung während der DEX

Nr. Reizatemzug	WAHRNEHMUNG		
	DEX		
	Reaktion insgesamt	Verlängerung	Verkürzung
1	100% (72)	34,7% (25)	65,3% (47)
2	100% (50)	34,0% (17)	66,0% (33)

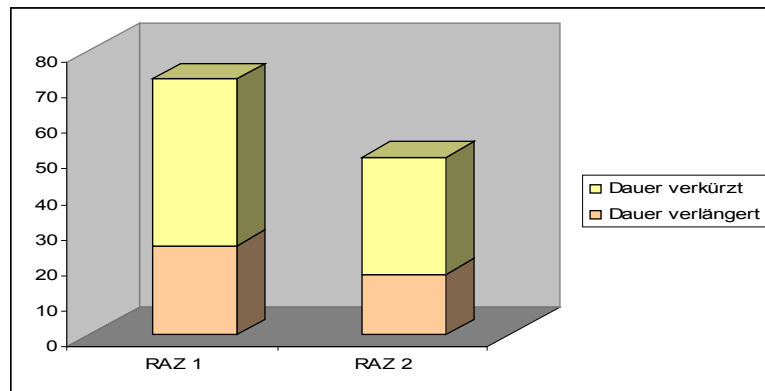


Abb. 49: Qualität der Atemänderung während der Dauer Expiration

Es kommt häufiger (65,3%) zu einer Verkürzung der Dauer der Expiration im 1. RAZ. Im 2. RAZ kommt es ebenfalls häufiger (66,0%) zu einer Verkürzung als zu einer Verlängerung.

#### 4.6.2.1. Ausmaß der RRFR

Analog zum Ausmaß der Veränderungen bei der Dauer der Inspiration soll die gleiche Untersuchung für die häufigen Atemänderungen bei der Dauer der Expiration erfolgen. In beiden Reizatemzügen hat sich die Dauer Expiration häufiger verkürzt.

Tabelle 34 und Tabelle 35: Ausmaß der häufigen Atemänderungen, DEX

1.RAZ DEX Verkürzt			2.RAZ DEX Verkürzt		
Patient	Anzahl der Verkürzung	MW Veränderung in %	Patient	Anzahl der Verkürzung	MW Veränderung in %
baka	2	24,0	alre	1	57,9
behe	1	28,0	behe	1	21,0
bowo	3	84,1	beli	1	46,5
drma	5	24,8	boing	1	13,1
hakh	1	21,6	bowo	2	86,9
hebr	3	14,6	grma	1	5,0
höan	1	13,4	hakh	1	10,1
jaka	3	18,8	hebr	2	46,5
kj	2	55,4	hehe	1	15,0
laro	5	74,3	kj	2	19,3
logi	1	86,3	laro	4	26,6
rama	2	25,6	logi	1	16,4
rg	1	22,8	rg	1	23,3
soha	1	47,5	sügü	3	32,4
stan	1	29,3	weju	4	38,0
sügü	2	29,0	wohe	3	26,6
weju	4	45,0	tare	4	24,3
wohe	5	20,3	Summe	33	
tare	4	28,0			
Summe	47				

Bei Reizwahrnehmung hat sich die Dauer der Expiration bei einzelnen Patienten – im Durchschnitt - im 1. RAZ um minimal 13,4% und maximal 86,3%, im 2. RAZ um minimal 5% und maximal 86,9% verkürzt.

#### 4.7. Korrelation Reaktionshäufigkeit – SDI-Wert

Bisher haben wir die Reaktionshäufigkeit und die Qualität einer Atemänderung im Gruppenergebnis betrachtet und das Ausmaß einer RRFR im Einzelergebnis beleuchtet.

In der klinischen Praxis können für die Diagnosestellung olfaktorischer Defizite, die Dokumentation von RRFR als nützliche Ergänzung zu subjektiven Riechtests (Sniffin' Sticks) dienen. Aus diesem Grund interessierte uns nun, ob es bei der Methode der objektiven Olfaktometrie eine Korrelation zwischen der Reaktionshäufigkeit auf wahrgenommene Reize und dem SDI-Wert eines Patienten gibt, d.h. ob bei einem größeren SDI-Wert vermehrt eine RRFR zu beobachten ist als bei einem niedrigeren Wert. In der folgenden Tabelle sind alle 33 Patienten und deren Reaktionen auf die jeweils wahrgenommenen geeigneten Ruheatemkomplexe sowie der jeweilige SDI-Wert dargestellt. Es wurden auch bei dieser Untersuchung nur die Reaktionen auf wahrgenommene Reize betrachtet, da wir, wie schon mehrfach beschrieben von einem Artefakt bei den Reaktionen auf nicht wahrgenommene Stimuli ausgehen. Die Spalte 2 zeigt die geeigneten wahrgenommenen RAK je Patient. Die Spalte 3 beschreibt die maximal mögliche Anzahl einer Reaktion auf die wahrgenommenen RAK. Je geeigneten wahrgenommenen RAK sind 4 Reaktionen möglich (1. RAZ DIN, 2. RAZ DIN, 1. RAZ DEX, 2. RAZ DEX). Es wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) berechnet. Dieser ist ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs.  $R_s$  kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Ist der Zusammenhang streng monoton wird das maximale Ergebnis 1 erreicht. Ein positives Vorzeichen symbolisiert einen gleichsinnigen, ein negatives einen gegensinnigen Zusammenhang. Ist  $R_s$  gleich 0, ist kein monotoner Zusammenhang nachweisbar (Weiß C und Rzany B 2008).

Tabelle 36: Korrelation Reaktionshäufigkeit und SDI-Wert

Patient	Anzahl wahrgenommener geeigneter RAK	max. mögliche Anzahl der Reaktionen auf wahrgenommene Reize	Anzahl Reaktion auf wahrgenommene Reize	SDI-Wert
alre	1	4	2	27
baka	4	16	2	22,75
behe	8	32	11	20
beli	5	20	5	22,75
beut	1	4	1	21,5
blge	0	0	0	22,75
boing	2	8	1	19,25
bost	0	0	0	18
bowo	3	12	8	20,75
drma	9	36	12	27,25
gokw	4	16	6	17,25
grma	4	16	3	21,25
hakh	4	16	9	26
hebr	9	36	7	17,5
hehe	4	16	1	17
höan	8	32	6	26,5
jaka	6	24	7	24
ka	8	32	6	27,25
kj	8	32	12	24,5
laro	6	24	20	19
lesa	7	28	9	21,25
liha	0	0	0	17
logi	10	40	16	21,75
neka	6	24	3	19,5
rama	2	8	4	26,75
rg	7	28	11	19
rögü	5	20	5	19,75
soha	8	32	11	26,25
stan	1	4	2	24
sügü	9	36	14	18
tare	7	28	17	18
weju	6	24	15	25
wohe	8	32	15	25,25
Korrelationskoeffizient nach Spearman			0,142	
Signifikanz ( $p < 0,05$ ) ?			Nein, $p = 0,431$	

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt 0,142, der p-Wert 0,431. Damit besteht kein Zusammenhang zwischen der Reaktionshäufigkeit, d.h. dem Auftreten von RFR und dem SDI-Wert eines Patienten.

## 5. Diskussion

Diese Studie wurde in einem Zeitraum von 7 Monaten an 33 hyposmischen Patienten durchgeführt. Die an dieser Versuchsreihe teilnehmenden Patienten erreichten ein Alter von 18 bis 72 Jahre. Ziel dieser Arbeit war es heraus zu finden, ob hyposmische Patienten auch ohne Wahrnehmung der Schwefelwasserstoffreize mit einer Änderung der Atmung reagieren. Es sollte ermittelt werden ob unterhalb der Wahrnehmungsschwelle respiratorische Riechreizfolgeaktionen im Sinne einer subkortikalen Reaktion auftreten.

### 5.1. Methodik

Insgesamt wurde ein ähnliches Studiendesign wie bei den Arbeiten von DIEMER (2007), ROSENBUSCH (2006) und WAJNERT (2003) gewählt, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Unterschiede ergaben sich beim Probandenkollektiv, der Stimulationszeit und der Anzahl der ausgewerteten Reizatemzüge. Außerdem wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig mit einer online Bewertung der Ruheatmung gearbeitet, diese wird im nächsten Kapitel ausführlich diskutiert.

Während bei den genannten Dissertationen gesunde junge Normosmiker (<40 Jahre) untersucht wurden, nahmen bei dieser Studie Hyposmiker zwischen 18 und 72 Jahren aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der FSU Jena teil. Um RRFR unterhalb der Wahrnehmungsschwelle zu eruieren und die Aussagefähigkeit der Respirometrie zu untersuchen, wurden Patienten verwendet, deren Riechsinn nicht völlig ausgefallen war.

Die Stimulationszeit variierte stark zwischen den einzelnen Studien. WAJNERT hatte mit 200 ms die kürzeste Stimulationszeit. ROSENBUSCH wählte eine Reizdauer von 10 s, da die normosmischen Versuchspersonen bei WAJNERT in 6,48 % der Fälle die gegebenen überschwelligen Reize nicht wahrnahmen. ROSENBUSCH sah den Grund für das Ausbleiben einer Wahrnehmung nicht nur in Aufmerksamkeitsschwankungen sondern auch in der zu kurzen Stimulationszeit. In ihrer Studie nahmen die Probanden sämtliche Reizkonzentrationen wahr. DIEMER reizte die Versuchsteilnehmer jeweils 2 s lang mit unterschiedlichen H<sub>2</sub>S- und CO<sub>2</sub>-Konzentrationen. Alle Reizkonzentrationen wurden von den normosmischen Probanden wahrgenommen und trotz der Maßgabe bei einer Reizwahrnehmung eine möglichst normale Ruheatmung beizubehalten, kam es zu RRFR bei fast allen Probanden. Auch GUDZIOL und GRAMOWSKI (1987) wählten eine Stimulationszeit von ca. 2 s (eine Inspirationsdauer), trotz der relativ kurzen Reizdauer konnten auch sie RRFR beobachten. WÄCHTER et al. (2003) legte

die Reizgabe auf exakt 2 s fest und konnte ebenso Atemänderungen und damit RRFR feststellen. Auf Grund dieser Untersuchungen hielten auch wir eine Stimulationszeit von 2 s für ausreichend.

Ein weiterer Unterschied zwischen unserer und den genannten Arbeiten besteht in der Auswertung einer unterschiedlichen Anzahl an Reizatemzügen. WAJNERT untersuchte lediglich 1 Atemzug nach Reizgabe. Weil nicht alle Probanden den Reiz wahrnahmen und um eventuelle Änderungen vom 1. zu einem 2. RAZ zu beobachten, wählte ROSENBUSCH zusätzlich den 2. Reizatemzug für ihre Untersuchungen aus. Da laut JOHNSON et al. (2003) eine olfaktomotorische Reaktion bereits nach 160 ms erfolgt, postulierte er einen subkortikalen Mechanismus dieser schnellen Veränderung. Bei einer Reizzeit von 10 s wie sie ROSENBUSCH verwendete, müsste der 1. Reizatemzug zumindest teilweise unter subkortikaler Kontrolle erfolgen, der 2. dagegen unter bewusster Wahrnehmung. Es ergab sich keine wesentliche Veränderung der Reaktionsraten vom 1. zum 2. Reizatemzug, beim Parameter Dauer der Expiration. Bei Betrachtung der Dauer der Inspiration wurde beim 2. RAZ nach jedem 2. Reiz eine RRFR dokumentiert, im 1. RAZ dagegen nur bei jedem 3. Reiz. Vom ersten zum zweiten RAZ ergab sich also eine Erhöhung der Reaktionsquote beim Parameter DEX. Eine Untersuchung weiterer Atemzüge wurde nicht durchgeführt. Auch DIEMER beschränkte sich auf die Auswertung von 2 Atemzügen nach Reizgabe und konnte dabei deutliche RRFR erfassen. GUDZIOL und GRAMOWSKI (1987) verglichen jeweils fünf Atemzyklen vor der Reizung, mit denen nach Reizbeginn. Mit Hilfe eines Differenzdruckwandlers und einem EKG-Schreiber dokumentierten sie die Atemflußgeschwindigkeiten. Sie unterschieden dabei frühe respiratorische Riechreizfolgereaktionen (=Schnüffelatmung) und späte RRFR, d.h. über den Beginn einer Geruchswahrnehmung andauernde Frequenz- und Amplitudenänderungen. Bei visueller Bewertung der Atemkurven konnten positive olfakto-respiratorische Effekte sicher an einer Schnüffelatmung erkannt werden, diese erfolgte unmittelbar zu Beginn der Geruchswahrnehmung und zeichneten sich deutlich von den späten Veränderungen ab. Wie weiter unten ausführlicher beschrieben, traten auch ohne Wahrnehmung der Reize, in der vorliegenden Arbeit Atmungsunregelmäßigkeiten von ca. 1/3 im 1. und 2. Reizatemzug (DIN und DEX) auf. Da bereits die Ruheatmung starken Schwankungen unterlag und nur 60% der Ruheatemkomplexe bei der Dauer der Inspiration bzw. 53% bei der Dauer der Expiration regelmäßig waren, sollte untersucht werden, ob es sich bei der genannten Atmungsunregelmäßigkeit von 1/3 auf nicht wahrgenommene Reize um echte Reaktionen handelte. Es lag die Vermutung nahe, dass es sich auch um Artefakte, d.h. um physiologische Schwankungen im Rahmen der normalen Atmung handeln könnte, oder aber um eine subkortikale Reaktion. Aus diesem Grund wurden auch der 3. bis 5. Atemzug nach Reizgabe

untersucht. Im 3. bis hin zum 5. Reizatemzug ist demnach keine subkortikale Reaktion mehr zu erwarten. Tritt bei Betrachtung dieser Atemzüge dennoch eine Atmungsunregelmäßigkeit in der Größenordnung von 1/3 auf, so kann man von einem Artefakt ausgehen, wenn zudem bei nicht wahrgenommenen Reizen eine ähnlich hohe Rate von Atemunregelmäßigkeiten zu registrieren ist. Der 3. Reizatemzug beginnt nach ca. 10 s, wenn man von einer Atemzugsdauer von 5 s ausgeht. Eine subkortikale Reaktion ist nach einer Zeit von mind. 10 s nach Reizgabe eher unwahrscheinlich.

## 5.2. Ruheatmung

Um Änderungen der Atmung nach appliziertem Reiz untersuchen zu können, musste die Ruheatmung und deren Schwankungen genau beobachtet werden. Es musste geklärt werden, ob eine Änderung in einem der Parameter nach Reizapplikation eine physiologische Schwankung der forcierten Ruheatmung ist, oder ob es sich tatsächlich um eine respiratorische Riechreizfolgeaktion handelte. Eine „forcierte Ruheatmung“ lag bei allen unseren Patienten vor, da sie die Anweisung erhielten, so ruhig und gleichmäßig wie möglich zu atmen. Analog zu den Arbeiten von ROSENBUSCH (2006) und DIEMER (2007) wurde untersucht, in wie fern diese forcierte Ruheatmung in sich schwankt und ob es Unterschiede bei Betrachtung der einzelnen Parameter der Zeit und der Fläche gibt. Bei den genannten Arbeiten wurden 5 Ruheatemzüge visuell in ihrer Gleichmäßigkeit betrachtet, um danach den Reiz auszulösen. ROSENBUSCH und DIEMER erkannten dabei, dass eine visuell als gleichmäßig bewertete Ruheatmung nicht zwangsläufig auch nach statistischer Bewertung regelmäßig ist. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit ein Prototyp eines Labview Programms verwendet, welches den Versuchsleiter mittels einer grünen Lampe über die Regelmäßigkeit von 5 vorangegangenen Atemzügen informierte. Danach konnte der Reiz manuell bzw. computergesteuert appliziert werden. Im Anschluss erfolgte eine statistische Auswertung von 5 Ruheatemzügen unmittelbar vor der Reizung. Grundlage für die on- und offline Bewertung der Ruheatmung war der Variabilitätskoeffizient. Er vergleicht die Variation der Einzelmesswerte mit dem Mittelwert. Der errechnete Wert ist vom ursprünglichen Ausgangswert unabhängig, was den Vergleich der einzelnen Parameter der Dauer und der Fläche vereinfacht.

Durch die Einzelbetrachtung der Parameter wurden der unregelmäßigste sowie der regelmäßigste ermittelt. Bei der Fläche der Inspiration waren nur 29,7% der Ruheatemkomplexe regelmäßig. Am gleichmäßigsten atmeten die Patienten beim Parameter Dauer IN (60,0%). Auch bei Dauer EX (53,3%) sind deutlich mehr Ruheatemkomplexe geeignet als bei Fläche EX (32,7%). Vergleicht man diese Ergebnisse der Ruheatmung mit denen der Arbeiten von ROSENBUSCH

und DIEMER, fällt auf, dass trotz Rechner gestützter online Bewertung von 5 Ruheatemzügen die Häufigkeit einer regelmäßigen Ruheatmung niedriger ist, als bei ihrer visuellen Vorauswahl. Während ROSENBUSCH beim Parameter DIN ähnlich viel geeignete Ruheatemzugkomplexe verzeichnen konnte (62,52%) waren es bei DIEMER 75%. Im Vergleich zur Häufigkeit einer regelmäßigen Ruheatmung bezogen auf den Parameter DEX (53,3%) konnte ROSENBUSCH in 64,92% und DIEMER in 75% eine gleichmäßige Ruheatmung nachweisen. Das bedeutet, dass eine visuelle Bewertung der Ruheatmung auf Gleichmäßigkeit einer computergestützten zumindest nicht nachsteht, vielmehr sogar eine sichere Bewertung erlaubt. Analog zu den genannten Arbeiten, konnte auch bei dieser Studie festgestellt werden, dass die betrachteten Ruheatemzugkomplexe der Parameter Fläche Inspiration und Fläche Expiration am stärksten schwanken. Bei Auswertung der Reizatmung konnte sich aus diesem Grund auf die Parameter der Dauer beschränkt werden.

Es stellt sich nun die Frage, warum die Patienten größere Unterschiede in Ihrer forcierten Ruheatmung aufweisen und warum die Ergebnisse bei Computer gestützter Bewertung der Ruheatmung schlechter ausfallen, als bei visueller Betrachtung.

Zum einen kann die Ursache in äußeren oder inneren Störfaktoren der Atmung begründet sein, zum anderen kann die Ursache für die geringe Ausbeute an regelmäßigen Ruheatemkomplexen im Prototyp unseres LabView Programms liegen.

Störfaktoren der Atmung können ganz unterschiedlicher Natur sein. Es sind sowohl innere als auch äußere Beeinträchtigungen bekannt. Zu den äußeren Einflüssen gehört vor allem die sensorische Stimulation, akustischer und optischer Art. ASMUSSEN untersuchte 1977 welchen Effekt das Augenschließen auf die Ventilation hat. Er beschrieb dabei eine Abnahme der Atemtiefe zwischen 8 und 14%. SHEA et al. beschäftigte sich 1987b mit dieser Thematik und untersuchte sowohl akustische als auch optische Einflüsse auf die Atemfrequenz und Atemtiefe. Die geringsten Änderungen dieser Parameter wurden beobachtet bei absoluter Stille sowie bei geschlossenen Augen. Atmungsänderungen der Frequenz von bis zu 6% wurden beobachtet beim stummen Lesen eines Textes, bzw. bei geöffneten Augen im Vergleich zum Zustand mit geschlossenen Augen. In der vorliegenden Arbeit wurde strikt darauf geachtet, dass der Patient den Versuchsleiter sowie seine Bewegungen nicht sehen konnte. Die Patienten schauten während der gesamten Versuchsdauer auf ein emotional neutrales Tiermotiv. Sie hatten also die Augen geöffnet. Einflüsse akustischer Reize wie z.B. das Hören einer Geschichte untersuchte SHEA et al. 1987b ebenfalls. Dabei betrug der Unterschied in der Atemfrequenz zur absoluten Stille 6%. Weißes Rauschen hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf diesen Atemparameter im Vergleich zu absoluter Stille. KUMPF beschrieb 1970, dass eine Abschwächung des Atemgeräusches im Bereich der subjektiven Hörschwelle zu verzeichnen ist. Bereits einige



Dezibel unterhalb der Hörschwelle ändert sich die Atemvolumengeschwindigkeit. Dieser Zusammenhang kann als Indikator für Hören dienen. GUDZIOL verwendete 1981 und 1987 in seinen Untersuchungen zum olfakto-respiratorischen Reflex weißes Rauschen. In unserem Studiendesign wurde ebenfalls weißes Rauschen zur akustischen Abschirmung der Patienten verwendet.

Mechanische Störfaktoren wurden durch Verwendung des Flussolfaktometer nach Kobal eliminiert. Dieses Gerät gewährleistet einen gerichteten Luftstrom ohne dabei die Nasenschleimhaut mechanisch zu reizen und somit Änderungen der Atmung zu generieren.

Zu unspezifischen äußeren Einflüssen gehören intensive Kälte- und Wärmereize, welche einen Atemantrieb verursachen können (Schmidt T 1993). Innere Faktoren, die eine Wirkung auf die Atmung haben, sind unter anderem eine erhöhte oder erniedrigte Körpertemperatur, Schmerzen aber auch hormonelle Einflüsse. In der 2. Hälfte des Menstruationszyklus kommt es zu einer Steigerung der Atemfrequenz. Adrenalin und Progesteron können gleichfalls einen Atemantrieb verursachen (Silbernagl S und Despopoulos A 2005). Auch eine veränderte Emotionslage kann das Atemmuster beeinflussen. GOMEZ et al. untersuchte zwischen 2003 und 2008 in vier verschiedenen Studien, in wie fern die subjektive Wahrnehmung mit physiologischen Antworten auf emotionale Stimuli verbunden ist. Er studierte mit welchem Ausmaß die Messwerte der Atmung mit der subjektiven Wahrnehmung von Valenz und Erregung übereinstimmen. Die Richtung einer Emotion, d.h. ins Negative oder ins Positive wird als Valenz bezeichnet. Visuelle und akustische Reize aus dem alltäglichen Leben wurden in seinen Versuchsreihen verwendet. Es kamen sowohl Bilder als auch Videoclips sowie Umweltgeräusche und Musik aus Musicals, bzw. klassische Musik zum Einsatz. Die Parameter, welche GOMEZ untersuchte waren folgende: Atemzugvolumen, Respirationsrate, Atemminutenvolumen, Dauer der Inspiration, Dauer der Expiration und die Dauer des gesamten Atemzuges. Jeder Proband wurde nach Applikation des Stimulus aufgefordert seine Emotionalität einzuschätzen. Anschließend erfolgte eine detaillierte statistische Auswertung der Atemparameter. Ein eindruckliches Ergebnis war, dass subjektiv vom Probanden wahrgenommene Erregungen ein Korrelat in verschiedenen Atemparameter fanden. Eine Beziehung von Valenz oder Erregung konnte in jedem Atemparameter nachgewiesen werden. Ein Anstieg des Atemminutenvolumens zeigte sich immer bei einem Erregungsanstieg. Die Dauer der Inspiration und die Dauer der Expiration verringerten sich stärker bei Applikation von – subjektiv als positiv empfundener – Musik, als bei einem negativen Empfinden. Keinen Einfluss auf diese Parameter hatten dagegen Bilder, Videoclips und Umweltgeräusche. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten nicht durch Musik oder Umweltgeräusche abgelenkt, sondern mit weißem Rauschen vertäuscht. Die Patienten schauten während des gesamten Versuches auf ein emotional neutrales Tiermotiv. Laut GOMEZ

haben stehende Bilder keinen Einfluss auf die Parameter der Dauer (Gomez P 2005). Seine Untersuchungen bestätigen den Einfluss des Erregungszustandes auf die Atmung, sowie eine modulierende Rolle der Emotionen. BOITEN (1998) beschreibt eine Abnahme der Inspirationszeit sowie des Atemzugvolumens bei positiven Emotionen (Lachen). Dagegen beobachtete er vermehrt inspiratorische Pausen (Anhalten des Atems) bei Ekel und Abscheu. Dass das Atemmuster besonders auf emotionale Zustände und Aktivitäten auf der Verhaltensebene reagiert, erkannten auch GROSSMANN und WIENTJES (2001). Beide dokumentierten den Einfluss von Angst, Wut, Nervosität und Zufriedenheit auf Atemmuster. Geistige Prozesse wie Problemlösen und Kopfrechnen sind ebenfalls mit bestimmten Atemtypen verbunden. GROSSMANN erklärt in einer weiteren Arbeit die Wirkung von Achtsamkeit auf die Atemprozesse. Achtsamkeit wird in der Regel im Sinne von Bewusstsein und Aufmerksamkeit gegenüber gegenwärtigen Erfahrungen definiert (Grossmann P 2004). In der vorliegenden Studie wurden die Patienten instruiert möglichst regelmäßig zu atmen und bei Wahrnehmung eines Riechstoffes den Taster zu betätigen. Alle Versuchsteilnehmer bestätigten aufmerksam mitzuarbeiten. Bei Personen die das Üben von Aufmerksamkeit nicht gewohnt sind, kann es zu einem Auslösen einer Kaskade von Gedanken und Emotionen kommen. Von einem auf den anderen Augenblick treten z.B. unangenehme körperliche Empfindungen, Gedanken oder Müdigkeit auf. Allen Patienten wurde vor Versuchsbeginn erklärt, sie sollten so ruhig und gleichmäßig wie möglich atmen. Obwohl alle Patienten sehr motiviert an der Versuchsreihe teilnahmen, gestaltete es sich jedoch für den einzelnen schwierig, eine gleichmäßige Atmung auch zwischen den Stimuli beizubehalten. Einige Patienten wirkten sehr unruhig und bewegten sich häufig, andere vermittelten eher einen gelangweilten und müden Eindruck. WESTERN und PATRICK beschrieben 1988 ebenfalls einen direkten Einfluss der Aufmerksamkeit gegenüber der Atmung. Sie erkannten, dass sich allein durch Achtsamkeit die Atmung verlangsamt und vertieft, selbst wenn man sich dabei nicht bewusst bemüht, das Atemmuster zu beeinflussen. Das Wissen über die Aufzeichnung und Beobachtung der Atmung selbst hat auch eine Wirkung auf verschiedene Parameter. HAN et al. untersuchte 74 Patienten und zeichnete deren Atmung für jeweils 5 Minuten während drei verschiedener Konditionen auf. Mit Hilfe eines Induktionsplethysmographen wurde die Atmung der Teilnehmer zuerst im uninformierten Zustand dokumentiert. Danach wurden die Teilnehmer über die Aufzeichnung informiert und zum Schluss erfolgte die Beobachtung der informierten Probanden bei Atmung durch ein Mundstück. Als eindeutiges Ergebnis konnte festgestellt werden, dass sich die Inspirations- und die Expirationszeiten verlängerten, wenn die Probanden über die Aufzeichnung informiert waren. Atemirregularitäten wurden dagegen weniger häufig beobachtet, so z.B. Seufzer und endexpiratorische Pausen. GOLLA und ANTONOVICH kamen bereits 1929 zu dem Schluss,

dass jeder Versuch die Atmung mit einem Apparat aufzuzeichnen, welcher die Aufmerksamkeit des Versuchsteilnehmers auf seine Atmung lenkt, zu einer abnormalen Atmung führt. In der vorliegenden Arbeit waren die Patienten über die Beobachtung der Atmung aufgeklärt, der Beobachtungszeitraum betrug 30 bis 60 Minuten.

Ein weiterer Grund für die geringe Ausbeute an Ruheatemkomplexen kann in der Altersstruktur der Patienten liegen. TOBIN et al. (1983) untersuchten Atemmuster bei gesunden Probanden und unterteilte die Teilnehmer in jung (20 bis 50 Jahre) und alt ( $> 60$  Jahre). Dabei stellten sie fest, dass die Atmung allgemein regelmäßiger bei jungen Probanden war als bei älteren. Junge Teilnehmer zeigten dabei weniger Seufzer (0 bis 1) als alte (0 bis 3) innerhalb von 15 Minuten. Ein Großteil (60,6%) der Versuchsteilnehmer in der vorliegenden Arbeit erreichte ein Alter über 55 Jahre.

Neben den beschriebenen inneren und äußeren Störfaktoren, kann die Ursache für die niedrige Ausbeute an regelmäßigen Ruheatemkomplexen auch im verwendeten Programm selbst gelegen haben. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig ein Prototyp eines LabView Programms verwendet, welches den Versuchsleiter online über die Gleichmäßigkeit der Ruheatmung informieren sollte. Sowohl DIEMER (2007) als auch ROSENBUSCH (2006) erkannten während ihrer Studien, dass eine visuelle Bewertung der Atemkurve allein nicht ausreicht. Beide beschrieben einen Verlust an Ruheatemkomplexen, nach offline Auswertung der Kurven. Herr Dr. Ing. Holger Lehnich von der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erstellte ein LabView Programm, welches in der Lage war, die Atmung des Patienten online zu bewerten. Grundlage der online Bewertung war der Variabilitätskoeffizient. Der Rechner untersuchte jeweils 5 Atemzüge des Versuchsteilnehmers. Ist der Variabilitätskoeffizient dieser 5 Ruheatemzüge  $< 0,1$  erleuchtet eine grüne Lampe und der Reizstoff wird automatisch (oder manuell) vor Beginn des 7. Ruhe- bzw. des 1. Reizatemzuges freigegeben. Während bei DIEMER und ROSENBUSCH die Reizgabe durch die Inspiration, d.h. beim Durchlaufen der Atemkurve vom negativen zum positiven, getriggert wurde, erfolgte die Riechstofffreisetzung in der vorliegenden Arbeit automatisch vom Computer bzw. manuell durch den Versuchsleiter. Es wurde ein Zeitintervall errechnet – basierend auf 5 regelmäßigen Ruheatemzügen – nach dem die nächste Inspiration zu erwarten ist. Nach Ablauf dieses Zeitintervalls ist der Riechstoff schon am Olfaktometerausgang, d.h. vor der Nase des Patienten und damit direkt zu Beginn der Inspiration im Vestibulum nasi. Da erst nach Ablauf von 5 regelmäßigen Atemzügen die Berechnung des Zeitintervalls erfolgen konnte und die apparative Latenz zwischen Triggerimpuls und Stimulusaustritt am Exit des Olfaktometers ca. 200 ms beträgt, liegt zwischen den als online gleichmäßig bewerteten Ruheatemzügen und dem 1. Atemzug nach Reizgabe (1. Reizatemzug) ein 6. Atemzug. Während dieses Atemzuges wird das

Reizgas ca. 200 ms vor der 7. Inspiration (=1. Reizatemzug) appliziert. Genau an dieser Stelle liegt eine mögliche Fehlerquelle. Ist der 6. Atemzug unregelmäßig, wird trotzdem der Reiz vor dem 7. Atemzug appliziert, da sich der Riechstoff schon in einer Art Warteschleife befindet und nach dem errechneten Zeitintervall, kurz vor der nächsten erwarteten Inspiration freigegeben wird. Das separate Programm für die offline Auswertung bewertet dann die 5 Atemzüge direkt vor Reizgabe, d.h. auch den 6. – eventuell unregelmäßigen – Atemzug. Aus diesem Grund kann es wie in der vorliegenden Arbeit sein, dass nach offline Auswertung so viele Ruheatemkomplexe für die Reizatemzugauswertung entfallen. Dass bei jedem Individuum die einzelnen Atemzüge in ihrer Dauer sowie in anderen Parametern variieren können und somit ein 6. Ruheatemzug anders konfiguriert sein kann als die 5 vorangegangenen, bestätigen verschiedene Arbeiten in der Literatur. BENCHETRIT beschreibt 2000 in einer Arbeit über die Vielfältigkeit und Individualität von Atemmustern, dass Atemparameter von Atemzug zu Atemzug variieren können. PRIBAN erkannte bereits 1963, dass, obwohl die Atmung bei Individuen oft regelmäßig erscheint, es doch Veränderungen von Atemzug zu Atemzug in der Respirationsrate und –tiefe gibt. Diese Veränderungen umfassen im Durchschnitt 3 bis 4 Atemzüge bei einer gleichmäßigen Atmung. Im Gegensatz dazu halten die Änderungen 12 bis 20 Atemzüge bei periodischem Atmen an. Anreihungen von Atemzügen unterbrochen durch Apnoe wird als periodisches Atmen bezeichnet. In den Arbeiten von BUSSO und LIANG (1996) wird ebenfalls zum Ausdruck gebracht, dass es bei jedem Individuum in verschiedenen Atemparametern Unterschiede von Atemzug zu Atemzug gibt und diese Abweichung wahrscheinlich nicht zufällig ist. Es wird über die Existenz eines Atemgenerators diskutiert, welcher unabhängig von chemischen und mechanischen Feedback-Mechanismen die Atemzugtiefe und –rate kontrolliert. DEJOURS et al. sprechen 1991 über eine „personnalité ventilatoire“. Sie beobachteten, dass verschiedene Versuchsteilnehmer selbst unter identischen Studienbedingungen eine jeweils für sie charakteristische Atmung zeigen. Besonders das Atemzugvolumen kann bei normalen Individuen eine Spanne von 400ml bis 1500ml umfassen. Ähnlich große Unterschiede zeigen sich in der Respirationsrate mit einer Variationsbreite von 5 bis 22 Atemzügen pro Minute. KOEPCHEN schreibt 1972 über die „normale Atmung“. Er gibt dabei eine Übersicht über die verschiedensten Faktoren, welche die Atmung beeinflussen (z.B. Hormonwirkungen, Schmerz). Er hält die oft in Lehrbüchern der Physiologie dargestellte Ruheatmung für ein – aus menschen- und tierexperimentellen Studien – hervor gegangenes Konstrukt. Es existiert eine Vielfalt an Gleichgewichtszuständen, die oft unübersichtlich erscheinen. Dieser Eindruck entstand auch während dieser Versuchsreihe. Über längere Zeit eine gleichmäßige Ruheatmung einzunehmen ist sehr schwierig und erfordert vielleicht eine längere Übung. SHEA et al. (1990) untersuchte die Atemmuster im Schlafstadium 4, um herauszufinden,

ob charakteristische Unterschiede in der Atmung zwischen wachen entspannten Probanden auch während des Schlafes auftreten. Während des Schlafstadiums 4 (S 4) sind Einflüsse des Vorderhirns auf die Atmung abwesend. Die Atmung der Versuchsteilnehmer wurde zuerst im wachen entspannten Zustand aufgezeichnet und anschließend während zwei S 4 Stadien untersucht. Eindeutig wurde festgestellt, dass Personen, die eine schnelle, flache Atmung bzw. eine langsame, tiefe Atmung während des Wachzustandes zeigten, auch in der S 4 Phase dieses Muster beibehielten. Zwischen den Individuen bestand auch im Tiefschlafstadium eine große Spanne in Bezug auf die Respirationsraten, welche von 11,5 bis 22,3 pro Minute variierten. Diese Studie belegt eine Konsistenz der respiratorischen Personalität bis in das Schlafstadium 4. Weiterhin wurde untersucht, inwiefern einzelne Atemparameter eines Individuums eine Kontinuität über einen Zeitraum von 4 bis 5 Jahren zeigen (Shea S und Guz A, 1992). Es wurde ein hoch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,005$ ) gefunden, dass die Variabilität der Atemparameter innerhalb eines Versuchsteilnehmers über die Jahre sehr gering ist. Atemmuster werden von den einzelnen Personen über einen langen Zeitraum – trotz z. B. Änderung in Rauchgewohnheiten und Gewicht – beibehalten. 1987 führten SHEA et al. weitere Untersuchungen zur Individualität der Atmung an Personen im Ruhezustand durch (1987a). Dabei erkannten sie, dass Unterschiede, vor allem in der Atemfrequenz deutlicher zwischen den einzelnen Versuchsteilnehmern variierten als in einem einzelnen Individuum. Große Ähnlichkeiten im Atemmuster zeigten eineiige Zwillinge in einer weiteren Studie von SHEA et al. 1989. Atemzugvolumen, Inspirationsdauer und die Dauer des gesamten Atemzuges waren nahezu gleich bei Zwillingspärchen. KAWAKAMI et al. (1984) führte gleichfalls Zwillingstudien durch. Er erkannte, dass die Unterschiede im Atemmuster bei monozygoten Zwillingen geringer waren als bei dizygoten.

In nachfolgenden Studien sollte über eine Optimierung des Labview Programms nachgedacht werden. Der 6. – zunächst online nicht auf Regelmäßigkeit überprüfte - Ruheatemzug könnte nachträglich online (nach bereits erfolgter Reizgabe) auf Regelmäßigkeit betrachtet werden. Bei einer Unregelmäßigkeit dieses RAZ, signalisiert durch ein optisches Zeichen auf dem Computerbildschirm, kann dann gleich im Anschluss, die Reizgabe nach erneuter Einstellung einer Ruheatmung wiederholt werden, mit dem Ziel, bei den einzelnen Patienten eine gleiche Anzahl auswertbarer Atemkomplexe zu erhalten .

Ein weiterer Ansatz zur Untersuchung der Ruheatmung könnte sein, dass durch Prüfung von bis zu 10 Ruheatemzügen auf Regelmäßigkeit längere Phasen regelmäßiger Ruheatmung erfasst werden, so dass auch der letzte Atemzug vor dem Reiz häufiger regelmäßig ist.

### 5.3. Reizatmung

Es wurde jeweils der 1. bis 5. Atemzug – bei nachgewiesenen 5 vorangegangenen regelmäßigen Ruheatemzügen - nach Stimulusgabe untersucht. Abhängig von der Wahrnehmung/Nichtwahrnehmung der Reize beleuchteten wir die einzelnen Atemzüge nach Gabe unterschiedlicher H<sub>2</sub>S Konzentrationen in den verschiedenen Parametern (DIN und DEX). Es wurde untersucht, ob es signifikant mehr Reaktionen bei Wahrnehmung, als ohne Wahrnehmung der Reize gab.

Konzentrationsunabhängig traten bei **Wahrnehmung** signifikant häufiger RRFR im 1. RAZ DEX ( $p=0,000$ ) und im 2. RAZ DIN ( $p=0,003$ ) auf als ohne Wahrnehmung. Beim 1. RAZ DIN und beim 2. RAZ DEX wurde jeweils nur knapp eine Signifikanz verfehlt, auf wahrgenommene Stimuli häufiger zu reagieren ( $p=0,087$  und  $p=0,072$ ), jedoch überwogen die Atemunregelmäßigkeiten nach wahrgenommenen Reizen prozentual – um 10,1% im 1. RAZ DIN und 10,7% im 2. RAZ DEX - die nach nicht wahrgenommenen Stimuli.

Werden die beiden Parameter für den 1. bzw. 2. RAZ (konzentrationsunabhängig) miteinander gekoppelt (s. Kapitel 4.4.1.), lässt sich auch hier eine signifikante Häufung der RRFR bei **Wahrnehmung** feststellen ( $p=0,000$  bzw.  $p=0,023$ ).

Vergleicht man die Reaktionsraten des 1. und 2. RAZ mit denen des 3., 4. und 5. RAZ eines Parameters, so kam es sowohl bei DIN als auch bei DEX zu signifikant mehr Reaktionen im 1. und 2. RAZ bei Wahrnehmung als im 3. bis 5. RAZ ( $p$  jeweils kleiner als 0,05). **Ohne Wahrnehmung** der Reize ist das nicht so. Die Reaktionsraten bleiben vom 1. bis zum 5. RAZ relativ konstant, d.h. bei rund 1/3. Auch beim Vergleich der Reaktionshäufigkeiten der wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Reizatemzüge 3 bis 5 kam es zu keiner signifikanten Häufung von Reaktionen bei Wahrnehmung. Die Werte bei wahrgenommenen Reizen gleichen sich vom 3. bis zum 5. Reizatemzug immer mehr den Werten ohne Wahrnehmung an, d. h. die Wahrnehmung hat keinen Einfluss mehr auf die Generierung von Atemunregelmäßigkeiten.

Konzentrationsabhängig, gab es signifikant mehr Reaktionen bei **Wahrnehmung** der Reize im 1. RAZ DEX bei mittleren ( $p=0,024$ ) und bei starken Stimuli ( $p=0,041$ ) als bei Nichtwahrnehmung. Nur knapp verfehlt wurde die Signifikanz im 2. RAZ DIN für mittlere Reize ( $p=0,088$ ). Wird die Dauer Inspiration mit der Dauer Expiration gekoppelt, so kam es zu signifikant mehr Reaktionen nach wahrgenommenen, als nach nicht wahrgenommenen Reizen, sowohl nach mittleren ( $p=0,024$ ), als auch nach starken Stimuli ( $p=0,038$ ) im 1. Reizatemzug. Keine Signifikanz besteht bei Kopplung der Parameter im 2. Reizatemzug ( $p=0,260$  für 2 ppm,  $p=0,169$  für 4 ppm). Vergleicht man nun – abhängig von der Konzentration – die Reaktionsraten

vom 1. und 2. RAZ mit den Reaktionshäufigkeiten des 3. bis 5. RAZ, so kam es bei **Wahrnehmung** sowohl der mittleren als auch der starken Stimuli, zu signifikant mehr Reaktionen im 1. und 2. Reizatemzug als in den 3 folgenden Atemzügen (p-Wert jeweils kleiner als 0,05). Ohne Wahrnehmung der Reize war es nicht so, die Atemunregelmäßigkeiten der ersten 2 RAZ unterscheiden sich nicht signifikant von den 3 letzten RAZ.

Wahrgenommene mittlere bzw. starke Stimuli evozierten in den untersuchten beiden Atemparametern und den einzelnen Reizatemzügen etwa gleich häufig Atemänderungen. Es gab keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ), bei einer Reizkonzentration häufiger zu reagieren als bei einer anderen. Die Reizkonzentration hatte also keinen Einfluss auf die Reaktionshäufigkeit. ROSENBUSCH (2006) beschrieb in ihrer Arbeit ebenso die Abwesenheit eines Einflusses der Reizkonzentration auf die Reaktionsrate.

Schwache Reize wurden in keinem Fall von den Patienten wahrgenommen. Es konnten jedoch auch hier Atemunregelmäßigkeiten beobachtet werden, die wiederum in der Größenordnung von ca. 1/3 liegen. Ebenfalls bleiben die Raten der Atemunregelmäßigkeiten vom 1. bis zum 5. RAZ auf dem gleichen Niveau von ca. 1/3 (DIN und DEX). Es kam zu nicht signifikant mehr Unregelmäßigkeiten im Reizatemzug 1 und 2 als im 3. bis 5. RAZ, weder beim Parameter DIN ( $p = 0,705$ ) noch beim Parameter DEX ( $p = 0,314$ ).

Weiterhin sind die Raten der Atemunregelmäßigkeiten bei schwachen, mittleren und starken **nicht wahrgenommenen** Reizen auf nahezu einem Niveau. Bei den unterschiedlichen Konzentrationen wurden jeweils relative Häufigkeiten um 33% erreicht.

Insgesamt lies sich feststellen, dass auch ohne Wahrnehmung der Riechreize eine Atemunregelmäßigkeit in ca. 1/3 der Fälle registriert werden konnte. Ebenfalls in der Größenordnung von 1/3 liegen die Häufigkeiten der Unregelmäßigkeiten der Reizatemzüge 3 bis 5 bei Wahrnehmung.

Es stellt sich nun die Frage, ob es sich bei diesen Atemänderungen unterhalb der olfaktorischen Wahrnehmungsschwelle um echte RRFR handelt, um subkortikale Reaktionen auf einen Stimulus oder aber um Artefakte.

Als erstes möchte ich darauf eingehen, dass in einzelnen Parametern konzentrationsunabhängig (1.RAZ DEX, 2. RAZ DIN; DIN/DEX 1. und 2. RAZ) und konzentrationsabhängig (1. RAZ DEX 2 ppm und 4 ppm, DIN/DEX 2 ppm und 4 ppm 1. RAZ), signifikant häufiger Reaktionen bei **Riechreizwahrnehmung** zu dokumentieren waren. Diese Signifikanz besteht immer entweder im 1. oder im 2. oder in allen beiden Reizatemzügen für die einzelnen Parameter. Eine signifikante Reaktionshäufung bei Wahrnehmung während der letzten drei Atemzüge trat nie

auf. Prozentual waren die Reaktionshäufigkeiten bei Wahrnehmung im 1. und 2. Reizatemzug immer größer, als die nach nicht wahrgenommenen Stimuli - mindestens 10,1% bei DIN (1. RAZ, s. Tab. 21) bzw. 10,7% bei DEX (2.RAZ, s. Tab 21).

WÄCHTER (2003) dokumentierte bei seinen Untersuchungen mit schwelennahen Schwefelwasserstoff- und Neutralluftreizen bei Normosmikern ebenfalls eine gewisse Anzahl an Atemunregelmäßigkeiten bei Neutralluftapplikation. Er bildete Reaktionsindizes um die Änderungen der Parameter der In- und Expiration sowie des gesamten Atemzuges zu quantifizieren. Der Respirationsindex (RI) eines Parameters ergab sich aus dem Absolutwert der Differenz der Parameteränderung und 100%. Die Atemunregelmäßigkeiten bei Neutralluftreizung führte er auf physiologische Atemschwankungen zurück. Insgesamt stellte er fest, dass der mittlere RI des gesamten Atemzuges nach 10-facher H<sub>2</sub>S-Reizung mindestens 1,7-fach so groß – und damit signifikant größer – ist, wie der mittlere RI bei Neutralluftapplikation. Mit anderen Worten deutete er einen (signifikanten) Häufigkeitsunterschied zwischen riechreizbezogenen und riechreizunabhängige Atemänderungen als eindeutige RRFR bei Wahrnehmung.

Laut JOHNSON et al. (2003) beginnt eine subkortikale olfakto-motorische Atemregulation bereits nach 160 ms. Propionsäure und Phenylethylalkohol wurden verwendet um Änderungen in den Atemflussraten nach aktiver Stimulusgabe zu untersuchen. Beim Riechen eines hochkonzentrierten Geruchs wurden kleinere, bei verdünnten Gerüchen größere Atemzugvolumina generiert. Diese Atemzugskontrolle benötigt einen schnellen Feedback-Mechanismus zwischen dem afferenten, olfaktorischen (Geruchsdetektion) und dem efferenten, motorischen System (Atemzugmodulation). Erreicht ein Riechstoff das olfaktorische Epithel, muss sich dieser erst in dem – die Riechzellen bedeckenden - Schleim lösen. Danach kommt es zur Bindung an die Riechrezeptoren und ein Aktionspotential wird ausgelöst. Dieser gesamte afferente Vorgang dauert 150 ms (Duchamp-Viret et al. 2000, Firestein et al. 1990). Als efferenter Teil des Feedback-Mechanismus, agieren inspiratorische Neurone (v. a. im Ncl. ambiguous und solitarius) und stimulieren spinale inspiratorische - motorische Nervenzellen, welche eine schnelle und kräftige Kontraktion des Zwerchfells und somit eine Inspiration induzieren. Dieser Mechanismus wird Atemzugreflex genannt (Berger AJ und Mitchell RA 1976) und benötigt 18 bis 40 ms für eine maximale Antwort (Nail et al. 1969). Diese Zeiten lassen vermuten, dass eine Anpassung der Atmung an verschiedene Geruchskonzentrationen am ehesten nach 168 bzw. 190 ms auftreten kann. OEPs, d.h. olfaktorisch evozierte kortikale Antworten werden frühestens nach einer Latenzzeit von 171 bis 400 ms dokumentiert (Hummel T und Kobal G 1992, Livermore et al. 1992, Murphy et al. 2000) und gelten als Korrelat für eine bewusste Wahrnehmung eines Riechstoffes. Die ersten Änderungen des Atemzugvolumens bei



JOHNSON et al. traten jedoch bereits nach 160 ms auf und damit früher als OEPs. Aus diesem Grund postuliert die Arbeitsgruppe einen subkortikalen Mechanismus, der für die schnellen Atemflussänderungen verantwortlich ist. Wahrscheinlich wird diese Reaktion über das Kleinhirn (Sobel et al. 1998) gesteuert, genauso wie die Modulation von Augenbewegungen bei visuellem (Lisberger und Sejnowski 1992) oder Ohrbewegungen bei auditorischem Input (Bower J 1997). Ohne Wahrnehmung zeigten die Patienten in unserer Studie Atemänderungen in der Größenordnung von ca. 1/3 in den ersten beiden Reizatemzügen (DIN, DEX). Die Häufigkeit dieser Änderungen war jedoch signifikant, bzw. prozentual seltener als die auf wahrgenommene Reize im 1. und 2. RAZ. Bei einer subkortikalen Reaktion sollten zumindest die Reaktionshäufigkeiten des ersten, teilweise subkortikal beeinflussten Reizatemzuges – sowohl bei wahrgenommenen als auch bei nicht wahrgenommenen Reizen – auf einem Niveau liegen. Dies ist nicht der Fall. Offenbar ist die Duftkonzentration bei den Hyposmikern zu niedrig, um einen olfaktorischen Input auszulösen, so dass auch subkortikal keine olfakto-motorische Reaktion stattfindet und hier von einem Leerreiz ausgegangen werden kann. Die Atemunregelmäßigkeiten nach nicht wahrgenommenen Reizen lassen also einen Artefakt bzw. physiologische Atemschwankungen vermuten.

Als zweiten Punkt möchte ich diskutieren, dass es zu signifikant mehr Reaktionen während der ersten beiden Reizatemzüge kam, als in den drei folgenden. Bei beiden Parametern, sowohl für die konzentrationsunabhängige als auch für die konzentrationsabhängige Untersuchung besteht eine signifikante Häufung der Atemunregelmäßigkeiten während des 1. und 2. RAZ gegenüber denen des 3. bis 5. Reizatemzuges. Interessanterweise gilt diese Aussage nur für die **wahrgenommenen** Reize. Ohne Wahrnehmung bleiben die Reaktionsraten vom 1. bis zum 5. Reizatemzug auf einem Niveau und erreichen Werte (konzentrationsunabhängig) zwischen 29,3% (5. RAZ DIN) und 35,9% (3. RAZ DEX).

Schon GUDZIOL und GRAMOWSKI beschrieben 1987 frühe respiratorische Riechreizfolgeaktionen (= Schnüffelatmung) und späte RRFR. Sie erkannten einen deutlichen Unterschied bezüglich dieser beiden Phänomene in der Frequenz- und Atemvolumengeschwindigkeitsänderung. Die hyposmischen Patienten in ihrer Studie reagierten erst bei überschwelliger Reizung vor allem während der ersten poststimulatorischen Atemzüge. Mit einer deutlichen Schnüffelatmung hoben sich die ersten Atemzüge nach Reizgabe deutlich von den folgenden ab. Unterhalb der Wahrnehmungsschwelle wurden keine RRFR generiert. Dass in der vorliegenden Arbeit ohne Wahrnehmung der Reize, keine eindeutige Atmungsänderung in den ersten beiden, im Vergleich zu den letzten RAZ zu sehen war, spricht

für unsere These, dass unsere Atemunregelmäßigkeiten als reizunabhängige Atemschwankungen und nicht als RRFR anzusehen sind.

Als dritten Punkt möchte ich anführen, dass Aufmerksamkeitsschwäche und Habituation ein möglicher Einflussfaktor bzw. Störfaktor sein könnte. Obwohl alle Patienten bestätigten, aufmerksam an der Untersuchung teilzunehmen, kann es trotzdem vorgekommen sei, dass einige Patienten vergaßen den Tastschalter zu betätigen der Wahrnehmung signalisiert. Bereits WAJNERT (2003) beschrieb in ihrer Arbeit, dass es in 6,48% zu keiner Reizwahrnehmung bei überschwelliger Reizung kam. Sie führte dies unter anderem auf mögliche Aufmerksamkeitsschwankungen zurück. Hochmotivierte junge gesunde Studenten nahmen an ihrer Studie teil. Insgesamt wurden in Ihrer Arbeit 55 von 848 Reizen nicht wahrgenommen. 49 dieser 55 subjektiv nicht wahrgenommen Stimuli, boten aber dennoch Atemunregelmäßigkeiten. Bereits im Kapitel 5.1. wurde ausgeführt, dass bei Personen die das Üben von Aufmerksamkeit nicht gewohnt sind, es zu einer Kaskade von Gedanken und Emotionen kommen kann. Von einem auf den anderen Augenblick treten z.B. unangenehme körperliche Empfindungen, Gedanken oder Müdigkeit auf (Grossmann P 2004). KOBAL et al. (2000) und DOTY (1994) berichteten über den Einfluss von altersbezogenen Veränderungen in der Aufmerksamkeit auf das Testergebnis von standardisierten Tests wie z.B. dem Sniffin` Sticks Test. Neben physiologischen Veränderungen wie beispielsweise einem verminderten Metabolismus des olfaktorischen Epithels im Alter, sahen diese Autoren auch altersbedingte Veränderungen in der Aufmerksamkeit als ursächlich für ein schlechteres Testergebnis. In der vorliegenden Arbeit nahmen Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 55 Jahren teil, der älteste war 72 Jahre alt.

Obwohl alle Patienten vor Versuchsbeginn ihre aktive und motivierte Teilnahme am Experiment bestätigten, kann es durchaus vorgekommen sein, dass einige Patienten bei einer Riechwahrnehmung zu unaufmerksam waren um den Tastschalter zu drücken, der Wahrnehmung signalisiert. Unter den Atemunregelmäßigkeiten - konzentrationsunabhängig betrachtet - bei nicht wahrgenommenen Riechreizen sind möglicherweise auch echte RRFR, nämlich dann, wenn der Patient vergaß, den Wahrnehmungsschalter zu betätigen. Eine Unterscheidung zwischen nachlassender Aufmerksamkeit und reizunabhängiger unregelmäßiger Atmung ist im Einzelfall mit unserer Methodik nicht zu erbringen.

Um Aufmerksamkeitsschwankungen zu minimieren, könnte eine Vigilanzkontrolle, wie sie bereits bei der Ableitung von OEPs durchgeführt wird (Hummel et al. 2000), mit Hilfe einer einfachen Bildschirmaufgabe (Videospiel) erfolgen.

STEVENS et al. (1989) untersuchte den Einfluss des Alters auf die olfaktorische Habituation. Er fand heraus, dass nach wiederholter Stimulation mit einem Riechreiz eine Habituation vor allem bei älteren Patienten stattfand. Auch im klinischen Kontext kann die Beobachtung gemacht werden, dass Patienten (mit einem teilweisen Verlust des Riechvermögens) z.B. Blumen- oder Essensgerüche wahrnehmen, wenn sie sie zum ersten Mal riechen, aber nicht nach wiederholter Gabe, beim zweiten oder dritten Mal. Da es bei der Untersuchung von RRFR unerlässlich ist wiederholte Reize zu geben, könnte diese olfaktorische Habituation eine Rolle bei unseren hyposmischen Patienten spielen.

Ein weiterer interessanter und diskussionswürdiger Aspekt sind die Ergebnisse der Qualität einer Reaktion bei Riechreizwahrnehmung. Wie weiter oben beschrieben wurden frühe riechreizbezogene Änderungen in der Dauer der Inspiration und Expiration dokumentiert. Der Unterschied zu unter-schweligen Reizen war signifikant (s. Tab. 21 und 22). Die Atemunregelmäßigkeiten nach nicht wahrgenommenen Reizen können als Artefakte betrachtet werden. Aus diesem Grund wurde die Untersuchung der Qualität der RRFR nur nach wahrgenommenen Stimuli untersucht. Da auch die Konzentration eines Riechreizes keinen Einfluss auf die Reaktionshäufigkeit hatte (s. Tab. 28), konnten wir uns bei dieser Untersuchung auf die konzentrationsunabhängige Betrachtung beschränken. Dabei stellte sich die Frage, wie die hyposmischen Patienten bei Riechreizwahrnehmung reagieren, d.h. ob sie die Dauer des jeweiligen Parameters verlängern oder verkürzen. Ähnliche Untersuchungen wurden bereits bei normosmischen Probanden durchgeführt (Wajnert B 2003, Rosenbusch J 2006).

Bei unseren Untersuchungen zeigte vor allem die Dauer Inspiration gegensätzliche Veränderungen in den beiden poststimulatorischen Atemzügen. Eine Verlängerung der Dauer Inspiration wurde am häufigsten im 1. Reizatemzug beobachtet. Der Unterschied zum 2. poststimulatorischen Atemzug ist signifikant ( $p=0,010$ , s. Tab. 30). Eine Verkürzung der Dauer Inspiration findet sich am häufigsten im 2. RAZ. Der Unterschied zum 1. poststimulatorischen Atemzug ist signifikant ( $p=0,010$ , s. Tab. 30). Expiratorisch zeigt sich in beiden Reizatemzügen eine häufigere Verkürzung der Dauer (63,9% RAZ1, 64,0% RAZ 2). Die genannten Häufigkeiten beziehen sich jeweils auf die Anzahl der RRFR in der Gruppe und nicht auf die Anzahl der Patienten.

**Insgesamt zeigt der erste poststimulatorische Atemzug inspiratorisch häufig eine Verlängerung, expiratorisch häufig eine Verkürzung. Im 2. RAZ dokumentiert sowohl die Dauer Inspiration, als auch die Dauer Expiration häufiger eine Verkürzung.**

Die Inspiration zeigt demnach, in den etwa 10 Sekunden nach dem Reizbeginn, häufig ein biphasisches Verhalten: Während des 1. RAZ ist sie verlängert und während des 2. RAZ verkürzt. Die Expiration ist dagegen in beiden RAZ häufiger verkürzt.

Ähnliche Ergebnisse beschrieb ROSENBUSCH (2006). Während sich in ihrer Arbeit die Dauer Inspiration im ersten Reizatemzug in ca. der Hälfte der Fälle verlängerte bzw. verkürzte, zeigte der zweite häufiger eine Verkürzung der Dauer. Expiratorisch dokumentierte sie ebenfalls vermehrt eine Verkürzung, sowohl des ersten als auch des zweiten poststimulatorischen Atemzugs. Auch WAJNERT (2003) stellte im Rahmen ihrer Untersuchungen fest, dass sich bei kurzen H<sub>2</sub>S Reizen die Dauer der Expiration des ersten poststimulatorischen Atemzuges überwiegend verkürzt.

Reaktionen, wie sie in der vorliegenden Arbeit im 1. und 2. RAZ bei den respiratorischen Atemänderungen nach Riechreizwahrnehmung dokumentiert wurden, können Teil einer Orientierungsreaktion (OR) sein. PAVLOV (1947) beschrieb diese Reaktion wie folgt: Es ist ein Reflex, welcher eine unmittelbare Reaktion auf die geringste Umweltveränderung darstellt, dabei wird das wahrnehmende Organ so orientiert, dass diese Veränderung in vollem Umfang erforscht werden kann.

Bezogen auf die Atemänderungen im ersten und zweiten Reizatemzug, ist die respiratorische Orientierungsreaktion also eine Antwort auf einen neuen und bedeutenden Reiz und bestätigt die – die Ruheatmung störende – Riechreizwahrnehmung. Eine OR kann fehlen, wenn ein Stimulus als schwach bzw. unbedeutend angesehen wird (Diemer U 2007). Einfache Beispiele für eine OR sind das Drehen des Kopfes und der Augen in die Richtung der akustischen oder optischen Stimulationsquelle (Sokolov E, 1963). Orientierungsreaktionen auf akustische Reize wurden von KUMPF (1973) beschrieben.

Biphasische Reaktionen – ähnlich denen respiratorischer Art im 1. und 2. Reizatemzug, wie in der vorliegenden Arbeit – bestehend aus Verlängerung und Verkürzung der Inspirationsdauer, wurden auch für die Herzfrequenz (HF) dokumentiert und zählen ebenso zu den OR wie ein Anstieg der Hautwiderstandes. CODISPOTI et al. (2006) untersuchten die Änderung der Herzfrequenz nach repetitiven Bildstimuli (angenehm, neutral, unangenehm). Dabei kam es vor allem bei unangenehmen Stimuli zu einer Verlangsamung der HF, kurz nach der Bilddarbietung. TURPIN und SIDDLE (1983) untersuchten den Einfluss akustischer Reize auf die Herzfrequenz. Für mittlere Stimulusintensitäten (45dB, 60db und 75dB) dokumentierten sie eine Verlangsamung der Herzfrequenz für ein paar Sekunden, gefolgt von einer länger dauernden Frequenzbeschleunigung. JENNINGS (1986) postulierte, dass eine Verlangsamung der Herzfrequenz damit verbunden ist, wachsam für neue Stimuli zu sein und damit, dass Kapazität vorhanden ist, neue mentale Aufgaben zu bewältigen. Eine Beschleunigung der HF signalisiert

dagegen, eine andauernde mentale, motorische oder sensorische Aktivität, neue externe sensorische Einflüsse z. B. unangenehmer Art werden nicht verarbeitet. Unter experimentellen Bedingungen, mit dem Ziel die Reaktionszeit einer motorischen Antwort auf einen bestimmten Stimulus zu untersuchen wurden folgende Erkenntnisse gewonnen: Es verlangsamte sich die HF bereits kurz vor dem Zeitpunkt eines erwarteten Stimulus und erreichte einen Tiefpunkt zum erwarteten Reiz selbst. Kurz nach Reizgabe wurde die Frequenz wieder beschleunigt. Eine tiefere HF ist oft mit schnelleren (motorischen) Antworten verbunden (Jennings et al. 1990). Wie sich die HF und die Atmung nach visuellen Stimuli verändert war Gegenstand der Untersuchungen von DE PASCALIS et al. (1995). Eindeutig verlängerte sich die HF vor bzw. während eines – zu diesem Zeitpunkt - erwarteten Stimulus und stieg kurz danach an. Die respiratorische Aktivität (durchschnittlich) zeigte mit Beginn eines Warnsignals eine größere Inspirationsamplitude und ein kurzes Atemanhalten.

Wir vermuten, dass die respiratorische biphasische Änderung der ersten zwei poststimulatorischen Inspirationen ebenfalls Ausdruck einer OR - ähnlich der Veränderung der Herzfrequenz - auf neue und bedeutende Stimuli bei Reizwahrnehmung sein könnte. Die Verlängerung der 1. poststimulatorischen Inspiration kann dabei als eine Art Aufmerksamkeit oder Orientierung auf den neuen erwarteten Riechstimulus gewertet werden. Die Verkürzung der ersten poststimulatorischen Expiration und die Verkürzung der In- und Expiration beim 2. RAZ könnten Ausdruck der Erwartungshaltung der Probanden, auf einen nachfolgenden schwefelwasserstofffreien Atemzug sein. Vermutlich regierten die Patienten im Sinne einer Copingstrategie mit einer Art Fluchtreaktion auf den H<sub>2</sub>S-Reiz mit einer Verkürzung der Expiration. Die Arbeiten von Rosenbusch und Wajnert unterstützen diese Aussage.

GUDZIOL beschrieb bereits 1984 in seiner Habilitationsschrift über Untersuchungen und Praxisempfehlungen zum Aufbau und Einsatz einer objektivierenden und objektiven Olfaktometrie beim Menschen eine olfaktorisch ausgelöste respiratorische Orientierungsreaktion. In jeder Sekunde strömen mannigfaltige Afferenzen zum ZNS. Diese Informationen werden in Abhängigkeit von der dominierenden Motivation und den vorliegenden Engrammen verarbeitet. Die Synthese aller Afferenzen unter Einbeziehung der gespeicherten Engramme, sowie auf der Basis der dominierenden Motivation ermöglicht eine Entscheidung für die zweckmäßigste Reaktion des Organismus im konkreten Augenblick. Es resultiert eine Art Aktionsprogramm, das alle Efferenzen für den Verhaltensakt zusammenfasst. Während der Riechreizung ausgelöste Atemänderungen verändern darüber hinaus nachfolgend auch den olfaktorischen Input. Ziel der regelnden Vorgänge ist, die zweckmäßigste Anpassung des Organismus. Demnach läuft eine OR im Sinne von Schnüffeln so lange ab, bis eine Entscheidung über die zweckmäßigste Atemänderung stattgefunden hat. Die Schnüffelatmung

gilt als typisches Verhaltensmuster beim Wahrnehmen eines noch zu identifizierenden nasalen Schleimhautreizes. Wird sie bei einer olfaktorischen Reizung registriert, kann man sie als sinnesspezifische Antwort des Patienten betrachten (Gudziol H, 1984). Bei seinen Untersuchungen an Normosmikern konnte bei olfaktorischer Reizung eine Änderung der Atemkurven beim ersten bzw. zweiten Atemzug dokumentiert werden. Die Änderung blieb entweder während der gesamten Reizzeit nachweisbar oder war im Extrem nur im ersten Atemzug bis zum Erkennen des Riechstoffes als Orientierungsreaktion sichtbar. GUDZIOL unterteilte die RRFR insgesamt in frühe und späte Atemänderungen. Als frühe respiratorische Riechreizfolge-reaktion wurde die durch eine Schnüffelatmung gekennzeichnete Orientierungsreaktion zu Beginn einer Geruchswahrnehmung bezeichnet. Er unterschied dabei drei Ausprägungsgrade: (1) Einmalige kurze Einatmung mit vergrößerter Atemvolumengeschwindigkeit und meist verlängerter Ausatmung. (2) Mehrmalige schnelle Änderungen der maximalen inspiratorischen Atemvolumengeschwindigkeit bei verlängerter Einatmung. (3) Mehrmalige schnelle Ein- und Ausatmungen. Auch seine Untersuchungen bestätigen unsere Vermutung einer respiratorischen Orientierungsreaktion bei Reizwahrnehmung: Der 1. poststimulatorische Atemzug zeigte in unserer Studie häufig eine verlängerte Einatmung. Aber auch Verlängerungen der Expiration und Verkürzungen der Inspiration sind wie bei Gudziol nachweisbar. Der 2. poststimulatorische Atemzug wurde vermutlich häufiger verkürzt, da sowohl schneller in – als auch expiriert wurde.

Neben der Untersuchung von RRFR bei Normosmikern suchte Gudziol auch bei Anosmikern nach RRFR, da in der Literatur nach wie vor die Frage einer olfaktorischen oder trigeminalen Ursache der Atemreflexe bestand. In seiner Studie wurden keine RRFR mit reinen N. olfaktorius Reizstoffen generiert, dafür aber bei Ameisensäure bzw. Menthol (trigeminale Reizkomponente). Dass selbst Anosmiker mit einer Schnüffelatmung auf trigeminale Reize reagieren, lies Gudziol schlussfolgern, dass eine Schnüffelatmung demnach nicht als spezifisches Verhaltensmuster bei olfaktorischer Reizung auftritt. Die Reizmodalität der Nase ist stets in Rechnung zu stellen. Wird jedoch eine Schnüffelatmung infolge einer sicheren olfaktorischen Reizung beobachtet, gilt sie als spezifisches Verhaltensmuster für eine Geruchswahrnehmung. Für die Ergebnisse unserer Studie bedeutet diese Aussage folgendes: Schwefelwasserstoff gilt als reiner N. olfaktorius Reizstoff. Die auftretenden riechreizbezogenen Atemänderungen im Sinne einer Schnüffelatmung, bzw. Orientierungsreaktion bestätigen die Ergebnisse früherer Untersuchungen an Normosmikern (Rosenbusch J 2006, Wajnert B 2003) und können als Beweis einer Reizwahrnehmung auch bei Patienten mit eingeschränkter Riechfunktion dienen.

Interessant sind ebenfalls die Ergebnisse des Ausmaßes der Verlängerungen/Verkürzungen der Dauer der Parameter bei Riechreizwahrnehmung. Wir haben nachgewiesen, dass es sich bei den

Atemunregelmäßigkeiten nach unterschwelligen Stimuli (Leereizen) um Artefakte handelt. RRFR traten signifikant häufiger bei Wahrnehmung auf. Aus diesem Grund kommen die Atemunregelmäßigkeiten nach nicht wahrgenommenen Riechreizen hier nicht zur Darstellung.

Je Patient wurde ein Mittelwert für das Ausmaß seiner Reaktionen in den einzelnen Reizatemzügen errechnet. Betrachtet wurden die - ereignisbezogen - „häufigen Veränderungen“ (Verlängerungen/Verkürzungen) der einzelnen Reizatemzüge bei der – im vorherigen Abschnitt diskutierten – Untersuchung der Qualität der Reaktionen. Die Untersuchung wurde konzentrationsunabhängig durchgeführt, da nachweislich die Reizkonzentration keinen Einfluss auf die Reaktionsrate hatte (s. Tab. 28). Im Folgenden wird der Patient, mit der geringsten bzw. der größten Veränderung (bezogen auf den MW der Ruheatmung) in Klammern erwähnt.

Die 1. poststimulatorische Inspiration wird häufiger verlängert, das Ausmaß der Verlängerung schwankt zwischen minimal 6,2% (gokw) bis maximal 36,5% (soha). Die 2. poststimulatorische Inspiration wird häufiger verkürzt, das Ausmaß der Verkürzung variiert zwischen minimal 12,0% (jaka) und maximal 65,0% (bowo, s. Tab. 31 und 32).

Die Expiration wird bei beiden Reizatemzügen häufiger verkürzt, das Ausmaß der Verkürzung beträgt im 1. RAZ minimal 13,4% (höan) und maximal 86,3% (logi), im 2. RAZ minimal 5,0% (grma) und maximal 86,9%. (bowo, s. Tab. 34 und 35).

Bisher wurde in Studien zum olfaktorischen Reflex, mehr das Augenmerk auf das Ereignis einer Reaktion selbst, als auf das Ausmaß einer Atemänderung nach Riechreizapplikation gelegt. Aus diesem Grund interessierten wir uns in der vorliegenden Arbeit für das Ausmaß einer RRFR. WALKER et al. (2001) war einer der wenigen, der sich auch mit dem Umfang einer RRFR auseinandersetzte. Propriensäurereize evozierten in seiner Studie eine Verminderung des kumulativen inhalierten Volumens um 39 %, und 19% bei 59,15 ppm bzw. 8,22 ppm bei Normosmikern, bei Anosmikern um 19% bei 59,15 ppm. Bei diesen Untersuchungen wurden die Änderungen nicht für die ersten zwei Reizatemzüge, sondern kumulativ auf alle poststimulatorische Atemzüge innerhalb von 15 Sekunden berechnet.

Weitere Untersuchungen zum Umfang einer Atemänderung nach sensorischen Stimuli stammen von SHEA et al. (1987b). Die Arbeitsgruppe überprüfte das Ausmaß von visuellen und auditorischen Stimuli auf die Atmung und fand einen Anstieg der Atemfrequenz um 6% bei geöffneten Augen bzw. beim stummen Lesen einer Geschichte im Vergleich zum Zustand mit geschlossenen Augen. Ein Atemfrequenzanstieg um 7% wurde bei verbalem Input beobachtet. ASMUSSEN (1977) beschrieb in seiner Schrift „Regulation of Respiration: The black box“ eine Abnahme der pulmonalen Ventilation um 8 bis 14% beim Augenschließen. Alle diese Arbeiten betrachten durchschnittliche Atemänderungen in einem unterschiedlich großen poststimulatorischen Zeitabschnitt.

Insgesamt zeigt das Ausmaß der RRFR bei unseren hyposmischen Probanden große Schwankungen, bei der Betrachtung der ersten beiden poststimulatorischen Atemzüge und beider Parameter. Die Unterschiede (Mittelwertbetrachtung) zwischen den einzelnen Probanden waren am stärksten beim Parameter DEX ausgeprägt, im 2. poststimulatorischen Atemzug betrug der Unterschied von der geringsten zur größten Atemänderung (Verkürzung) rund 82% (s. Tab. 35). Bei der Dauer Inspiration war die Variationsbreite zwischen kleinstem und größtem Ausmaß am ausgeprägtesten beim 2. RAZ (Verkürzung), mit 53%. (s. Tab. 32) In nachfolgenden Untersuchungen müsste geklärt werden, ob bei einer gleichen Anzahl auswertbarer Reizatemzüge je Patient, ein individuelles Reaktionsmuster erkennbar ist, d.h. ob Patienten mit einem großen Ausmaß der Atemänderung immer - bei wiederholten Reizen an unterschiedlichen Tagen – mit einer großen Änderung ihrer Atmung reagieren. Vermutlich ist das Ausmaß der kurzzeitigen Atemänderungen mehr von Aufmerksamkeit gegenüber einem olfaktorischen Reiz beeinflusst, als von genetischen Faktoren. Besteht eine Unachtsamkeit seitens des Patienten auf einen Reiz, kann eine Atemänderung auch fehlen (Diemer U 2007). Vielleicht gibt es aber auch, wie von DEJOURS et al. (1991) für die Ruheatmung beschrieben, eine „personnalité ventilatoire“ bei der Reizatmung.

Als fünften und letzten Punkt möchte ich die Atemunregelmäßigkeiten nach nicht wahrgenommenen Stimuli in Hinblick auf die Aussagefähigkeit der Methode der objektivierenden Olfaktometrie diskutieren. Einerseits zeigte sich ohne Wahrnehmung der Riechreize eine Atemunregelmäßigkeit in der Größenordnung von ca. 1/3 in den einzelnen Reizatemzügen und Parametern, andererseits waren bei Wahrnehmung des olfaktorischen Riechreizes nicht immer RRFR generierbar. Es stellt sich nun die Frage, in wie fern die objektivierende Olfaktometrie eine Aussage zum quantitativen Riechvermögen liefern kann und welche Bedeutung diese Methode im medicolegalen Fall hat. Bevor wir diese Frage beantworten, ist ein Blick auf eine andere Studie sehr hilfreich.

LÖTSCH und HUMMEL (2006) untersuchten die Aussagefähigkeit der Methode der objektiven Olfaktometrie, bei der Überprüfung der Riechfunktion mit Hilfe von OEPs. Dass selbst bei einer funktionellen Anosmie (SDI-Wert < 15,5) gelegentlich Zeichen (OEPs) einer Restfunktion des Riechvermögens eruiert werden können, zeigten die Autoren in ihren Untersuchungen. Mit Hilfe von olfaktorisch evozierten Potentialen sowie dem Sniffin` Sticks Test, wurde die Riechfunktion von Patienten untersucht und dabei eruiert, ab welchem SDI-Wert OEPs wahrscheinlicher wurden als 50%. Der Wendepunkt wurde für 22,6 dokumentiert, oberhalb dieser Schwelle traten in mehr als 50% der Fälle OEPs auf, d.h. bei einem größeren SDI-Wert werden häufiger OEPs generiert als bei Werten kleiner als 22,6. Das Ableiten olfaktorisch evozierter Potentiale gehört



neben den Sniffin' Sticks u. a. zu den standardisierten Riechtests (Hummel et al. 2000). Die Autoren Lötsch und Hummel berichteten, dass selbst bei einer funktionellen Anosmie OEPs generiert werden konnten. Eine funktionelle Anosmie schließt eine erhaltene Restfunktion des Riechvermögens für z. B. einzelne Gerüche nicht aus. Bei der genannten Studie konnten bei 20% der Patienten mit einer funktionellen Anosmie OEPs ausgelöst werden. Alle Patienten mit funktioneller Anosmie und detektierbaren OEPs zeigten eine erhaltene olfaktorische Restfunktion, ermittelt durch eine messbare Wahrnehmungsschwelle für Phenylethylalkohol (reiner N. olfaktorius Reizstoff) oder durch anamnestische Aussagen der Patienten, einige wenige Gerüche noch wahrnehmen zu können.

LÖTSCH und HUMMEL beschrieben auch den anderen Fall, dass keine OEPs bei einem Teil der hyposmischen (48%), bzw. der normosmischen Patienten (30%) ausgelöst werden konnten. Neben einer großen Anzahl an Artefakten, welche die Interpretation der OEPs in diesen Fällen erschwerte (z.B. Augenzwinkern), sahen diese Autoren das Fehlen der olfaktorisch evozierten Potentiale in Aufmerksamkeitsschwankungen und dadurch bedingte fehlende Wahrnehmung. Weiterhin können Patienten mit teilweise intaktem Riechvermögen (Hyposmiker) trotzdem erhebliche Schwierigkeiten haben, einzelne bestimmte Gerüche wahrzunehmen. Ebenfalls sahen die Autoren eine Habituation als Antwort auf wiederholte Stimuli ursächlich für das Fehlen der OEPs. LÖTSCH und HUMMEL schlussfolgerten, dass bei einer Detektion von OEPs eine olfaktorische Restfunktion erhalten ist, wobei die Abwesenheit von OEPs bei Personen mit einer intakten subjektiven olfaktorischen Funktion keinen diagnostischen Wert besitzt. Bei einer kompletten Anosmie sind keine OEPs generierbar (Kobal G, Hummel T 1998).

In unserer Studie haben wir nachgewiesen, dass es in den einzelnen Reizatemzügen und Parametern zu signifikant/prozentual mehr Reaktionen nach wahrgenommenen Stimuli kam. Die Reaktionsraten bewegen sich zwischen rund 41% und 59% (beide Reizatemzüge und Parameter separat und konzentrationsunabhängig betrachtet). Vor allem bei Kopplung beider Parameter im 1. RAZ traten RRFR mit überwiegender Wahrscheinlichkeit (rund 61%) bei Wahrnehmung auf. Die Atemunregelmäßigkeiten von ca. 1/3 nach nicht wahrgenommenen Reizen waren signifikant/prozentual seltener und werden somit als riechreizunabhängige Atemschwankungen angesehen, genau wie die von WÄCHTER (2003) beschriebenen Atemunregelmäßigkeit nach Neutralluftapplikation (siehe oben). Die Beobachtung, dass bei größeren SDI-Werten häufiger olfaktorisch generierte Reaktionen (OEPs bei Lötsch und Hummel) erfolgen, konnte bei unserer Untersuchung nicht gemacht werden. Es bestand keine Korrelation zwischen der Reaktionshäufigkeit, d.h. dem Auftreten von RRFR und dem SDI-Wert eines Patienten ( $r_s=0,142$ , s. Tab. 36).

Bei der Beurteilung des Riechvermögens eines Patienten mit Hilfe der objektivierenden Olfaktometrie, kann man schließlich von einer echten RRFR ausgehen, wenn diese bei Wiederholungsmessungen mit überwiegender Wahrscheinlichkeit auftreten, als Atemunregelmäßigkeiten nach unterschwelligen Stimuli (Leerreizen) zu dokumentieren sind. Fehlende RRFR, bei – wie in der vorliegenden Studie - nachgewiesenem subjektivem Riechvermögen mit Hilfe der Sniffin' Sticks haben zurzeit noch keinen diagnostischen Wert. Bei vorhandenen RRFR kann von einem intakten olfaktorischen Eingang ausgegangen werden und nicht umgekehrt.

Um auf die Aussagefähigkeit der objektivierenden Olfaktometrie im medicolegalen Fall zurückzukommen, liefert diese Methode zusammen mit Hilfe der Sniffin' Sticks, d.h. mit den subjektiven Angaben des Patienten nun folgende Aussagen: (1) Der SDI-Wert deutet auf eine Normosmie hin und wiederholte RRFR sind vorhanden, diese Konstellation spricht deutlich für eine Normosmie des Patienten. Die Abwesenheit von RRFR bei einem SDI-Wert für Normosmiker (2) hat keinen diagnostischen Wert. (3) Der SDI-Wert impliziert eine Hyposmie, RRFR sind vorhanden: Die Interpretation dieser Konstellation ist eine „Hyposmie“. (4) Das SDI-Ergebnis spricht für eine Hyposmie, RRFR fehlen: Eine Hyposmie ist wahrscheinlich, das Fehlen der respiratorischen Riechreizfolgeaktionen könnte mit Aufmerksamkeitsschwäche, Habituation und das Hyposmiker teilweise erhebliche Schwierigkeiten haben einen bestimmten Geruch wahrzunehmen, begründet werden. (5) Der SDI-Wert deutet auf eine funktionelle Anosmie, RRFR sind vorhanden: diese Situation spricht für eine vorhandene olfaktorische Funktion. Eine funktionelle Anosmie ist möglich. (6) Dies ist die schwierigste Situation: Weißt der SDI-Wert auf eine funktionelle Anosmie hin und keine RRFR werden generiert, so ist eine funktionelle Anosmie möglich, bei einer absichtlichen negativen Beeinflussung des SDI-Tests seitens des Patienten ist jedoch auch eine Hyp- oder sogar eine Normosmie möglich (teilweise keine RRFR bei Hyposmikern trotz Wahrnehmung). Diese fehlende RRFR kann ebenfalls Ausdruck einer Simulation sein (Diemer U, 2008). Diemer untersuchte ob die Simulation einer Anosmie möglich ist, durch den Versuch, willentlich eine RRFR auf H<sub>2</sub>S und CO<sub>2</sub> Reize zu unterdrücken. Lediglich einem Patienten gelang es, keine RRFR auf Schwefelwasserstoff- und Kohlenstoffdioxidreize zu zeigen. Da selbst Anosmiker trigeminale Reize weiterhin wahrnehmen können (Rombaux et al. 2006, Gudziol et al. 2001), müsste der unwahrscheinliche Fall eines Defektes des N. Olfactorius und des N. Trigemini vorliegen. Der Simulant kann also dadurch überführt werden, dass er angibt keinerlei Wahrnehmung bei CO<sub>2</sub> Reizen zu haben und keinerlei RRFR zeigt.

Prinzipiell ist nun auch eine gemeinsame Anwendung der objektivierenden und objektiven Olfaktometrie im Begutachtungsfall denkbar. FÖRSTER et al. (2004) beschrieb u. a. bereits die

Anwendung von OEPs für gutachterliche Fragestellungen. Die Beantwortung der Frage, ob der Patient riecht oder nicht, könnte mit dieser Methode, nach der Betrachtung der Ergebnisse von Lötsch und Hummel schwierig werden. Als Ergänzung zu den OEPs könnte dann die Dokumentation von RRFR dienen (Förster et al. 2004). Die Aussagen der jeweiligen Methode können ergänzend verwendet werden: In Anlehnung an die Arbeit von Lötsch und Hummel ist bei dokumentierbaren OEPs von einem intakten olfaktorischen Eingang auszugehen. Zusammen mit unseren Ergebnissen, dass bei wiederholter Registrierung von RRFR ebenfalls von einem intakten olfaktorischen Eingang auszugehen ist, schlagen wir für einen Begutachtungsfall folgendes Procedere vor: Besteht der Verdacht auf eine simulierte Anosmie könnte die Ableitung von OEPs die Zweifel beseitigen. Sind keine OEPs ableitbar, ist es möglich, dass der Patient tatsächlich anosmisch, aber auch hyp- oder sogar normosmisch ist, nämlich genau dann, wenn - wie bei Lötsch und Hummel beschrieben - bei einem Teil der Hyp- und Normosmiker keine OEPs generierbar sind. Bei weiter bestehendem Verdacht der simulierten Anosmie könnte die Dokumentation der RRFR hilfreich sein. Treten bei repetitiven Riechreizen wiederholt RRFR auf, kann von einer Intaktheit des olfaktorischen Einganges ausgegangen werden, d.h. der Simulant ist überführt. Kann der Patient - wie von Diemer beschrieben - die RRFR unterdrücken, wird er eventuell durch Positivkontrollen mit CO<sub>2</sub> Reizen (trigeminaler Reizstoff) wie oben beschrieben entlarvt.

Bereits RASQUIN (1974) empfahl, die Untersuchungsmethode der objektivierenden Olfaktometrie zusammen mit der Ableitung eines Olfakto-EEG's zum Ausschluss einer simulierten Anosmie zu verwenden. Die Kombination mehrerer reflexolfaktometrischer Methoden sollte die Sicherheit der Diagnostik einer Riechstörung erhöhen. ROMBAUX et al. (2006) postulierte, dass OEPs vor allem von Nutzen sind, wenn sie in eine umfassende Diagnostik der olfaktorischen Funktion integriert und nicht nur isoliert betrachtet werden. Beim Vergleich der Ableitung von OEPs und der Generierung von RRFR wird Folgendes ersichtlich:

Beide Methoden applizieren die Riechreize mit Hilfe eines Olfaktometers nach Kobal. Wiederholte Riechreize werden bei beiden Untersuchungsformen verwendet. Meist werden OEPs nach 15maliger Reizdarbietung ausgewertet (Delank KW 1998) und es erfolgt die Mittelung von mind. 8 Reizantworten pro Reizstoff (Welge-Lüssen et al. 2002). Eine Differenzierung der Reizantwort erfolgt durch Olfaktorius- und Trigeminusreizstoffe. Das EEG kann bereits online auf Störfaktoren (Augenzwinkern) durch eine Art Filtereinstellung untersucht werden. Bei der Respirationsolfaktometrie werden dagegen hauptsächlich offline (rechnerisch) Artefakte bzw. physiologische Atemschwankungen in der Atemkurve dokumentiert. Durch Optimierung des Prototyps des LabView Programms könnten auch bei der Reflexolfaktometrie online Artefakte besser erkannt werden. Die Riech- und Neutralluftreize sollten dabei ebenfalls

mindestens 15mal appliziert werden, um wiederholte RRFR mit überwiegender Wahrscheinlichkeit, als Atemunregelmäßigkeiten nach Leerreizen (unterschwelliger Stimuli), dokumentieren zu können

Schließlich kann, wie bei der genannten Arbeit von Lötsch und Hummel, die These formuliert werden, dass bei dokumentierbaren RRFR von einem (wenigstens teilweise) intakten Riechsystem ausgegangen werden kann und nicht umgekehrt. Damit steht die Methode der Respirationsolfaktometrie der Ableitung von OEP's in der Aussagefähigkeit im medicolegalen Fall zur Seite.

## 6. Schlussfolgerung

Letztendlich lässt sich sagen, dass das verwendete Studiendesign durchaus für die Untersuchung der Funktionstüchtigkeit des Riechnervs geeignet ist. Voraussetzung ist eine stabile regelmäßige Ruheatmung, eine artefaktfreie Riechstoffapplikation und der wiederholte Nachweis einer RRFR. Immer dann, wenn respiratorische Riechreizfolgeraktionen beobachtet werden, kann von einer Intaktheit des olfaktorischen Einganges ausgegangen werden aber nicht umgekehrt. Eine Anosmie kann damit ausgeschlossen, aber nicht bewiesen werden. Die riechreizbezogene Atemänderung kann als Ausdruck einer olfaktorischen Orientierungsreaktion auf einen neuen Stimulus bei Riechwahrnehmung angesehen werden.

Verbesserungen könnte die Methode durch folgende Änderungen erfahren: Das LabView Programm zur Bewertung der Regelmäßigkeit der Ruheatmung sollte 6 oder mehr Ruheatemzüge einbeziehen. Bisher wurden online 5 Atemzüge ohne den letzten Atemzug vor der Reizung auf ihre Regelmäßigkeit untersucht. Offline wurde dann dieser letzte Ruheatemzug vor der inspiratorischen Reizung in die rechnerische Überprüfung der Regelmäßigkeit der Ruheatmung mit einbezogen. Auch wenn offline die Regelmäßigkeit bestätigt wurde, bleibt die Befürchtung, dass der nächste Atemzug –und das ist hier der erste Reizatemzug – unabhängig von einer olfaktorischen Reizung – unregelmäßig wird. Je länger eine regelmäßige Ruheatmung besteht, desto geringer ist vermutlich das Risiko, dass sich die Ruheatmung ohne erkennbaren Anlass ändert. Artefaktfreie Leerreize - oder wie hier Reize unterhalb der Wahrnehmungsschwelle - können die Rate falsch positiver Atemänderungen aufdecken. Echte RRFR zum Nachweis der Intaktheit des olfaktorischen Inputs wird man immer dann annehmen können, wenn die Rate riechreizbezogener Atemänderungen bei Wiederholungsmessungen die Rate von Atemänderungen nach Leerreizen oder wie in der vorliegenden Arbeit –unterschwelliger Reizen –deutlich übersteigt.

## 7. Literaturverzeichnis

**Allen WF (1929a)**

Effect on respiration, blood pressure, and carotid pulse of various inhaled vapors when stimulating one cranial nerve and various combinations of cranial nerves.

J Lab Clin Med 1929, 10: 319-325

**Allen WF (1929b)**

Effects of various inhaled vapors on respiration and blood pressure in anesthetized, unanesthetized, sleeping and anosmic subjects.

Amer J Physiol 1929, 88: 117-129

**Amoore JE (1969)**

A plan to identify most of the primary odors.

Olfaction and taste 1969, 3: 158-171

**Asmussen E (1977)**

Regulation of respiration: "The black box".

Acta Physiol Scand 1977, 99: 85-90

**Benchetrit G (2000)**

Breathing pattern in humans: diversity and individuality.

Respiration Physiology 2000,122: 123–129

**Benchetrit G, Shea S, Pham Dinh T, Bodocco S, Baconnier P, Guz A (1989)**

Individuality of breathing patterns in adults assessed over time.

Respiration Physiology 1989,75 :199-210

**Berger AJ, Mitchell RA (1976)**

Lateralized 99ulphide nerve responses to stimulating respiratory afferents in the cat.

Am J Physiol 1976 May;230(5):1314-20

**Boenninghaus HG, Lenarz T (2000)**

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde für Studierende der Medizin.

11. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag

**Boiten F (1998)**

The effects of emotional behaviour on components of the respiratory cycle.

Biological Psychology 1998, 49: 29–51

**Bower JM (1997)**

Is the cerebellum sensory for motor's sake, or motor for sensory's sake: the view from the whiskers of a rat?  
Prog Brain Res 1997, 114: 463–496,

**Boyle J, Frasnelli J, Gerber J, Heinke M, Hummel T (2007)**

Cross-modal integration of intranasal stimuli: a functional magnetic resonance study.  
Neuroscience 2007, 149: 223-231

**Bradley J, Reuter D, Frings S (2001)**

Facilitation of 100ulphide100n-mediated odor adaptation by cAMP-gated channel subunits.  
Science 2001, 294(5549): 2176-2178

**Breuninger H (1966)**

On the objective demonstration of odor perception in simulated anosmia.  
HNO 1966, 14(12): 370-371

**Brown I (1985)**

The widespread influence of olfaction.  
Journal of Neurosurgical Nursing 1985, 17(5): 273-279

**Buck L, Axel R (1991)**

A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition.  
Cell 1991, 65: 175-87

**Busso T, Liang PJ, Robbins P (1996)**

Breath-to-breath relationships between respiratory cycle variables in humans at fixed end-tidal PCO<sub>2</sub> and PO<sub>2</sub>.  
J Appl Physiol 1996, 81: 2287-2296

**Cai WJ, Wang MJ, Moore PK, Jin HM, Yao T, Zhu YC (2007)**

The novel proangiogenic effect of hydrogen 100ulphide is dependent on Akt phosphorylation.  
Cardiovasc Res. 2007, 76(1):29-40

**Codisporti M, Ferrari V, Bradley M (2006)**

Repetitive picture processing: Autonomic and cortical correlates.  
Brain Research 2006, 1068:213-220

**Cometto-Muniz J and Cain W (1993)**

Efficacy of volatile organic compounds in evoking nasal pungency and odor.  
Arch Environ Health. 1993 Sep-Oct, 48 (5): 309-314.

**Cometto-Muniz J, William S, Abraham M (2005)**

Determinants for nasal trigeminal detection of volatile organic compounds.

Chem. Senses 2005, 30: 627–642

**Damm M, Temmel A, Welge-Luessen A, Eckel H, Kreft MP, Klussmann J, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004)**

Riechstörungen, Epidemiologie und Therapie in Deutschland Österreich und der Schweiz.  
HNO 2004, 52: 112-120

**De Pascalis V, Barry R, Sparita A (1995)**

Decelerative changes in heart rate during recognition of visual stimuli: effects of psychological stress.

International Journal of Psychophysiology 1995, 20: 21-31

**Dejours P, Bechtel-Labrousse Y, Monzein P, Raynaud J (1961)**

Study of the diversity of ventilatory rates in man.

J Physiol (Paris) 1961, 53:320-1

**Delank KW (1998)**

Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion.

HNO 1998, 46:182-190

**Diemer U (2007)**

Können Normosmiker den Einfluss langer Schwefelwasserstoffreize auf die Atmung unterdrücken?

Med Diss Jena

**Doty R (2001)**

Olfaction.

Annu. Rev. Psychol. 2001, 52: 423-52

**Doty R, Mishara A (2001)**

Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis and rhinosinusitis.

Laryngoscope 2001, 111: 409-423

**Doty RL (1994)**

Olfactory dysfunction in the elderly and in Alzheimer's disease.

In: Kurihara K, Suzuki N, Ogawa H (eds), Olfaction and taste XI.

Berlin Heidelberg New York, Springer Verlag: 597–601

**Duchamp-Viret P, Duchamp A, and Chaput MA (2000)**

Peripheral odor coding in the rat and frog: quality and intensity specification.

J Neurosci 2000, 20: 2383–2390

**Firestein S, Shepherd GM, and Werblin FS (1990)**

Time course of the membrane current underlying sensory transduction in salamander olfactory receptor neurones.

J Physiol 1990, 430: 135–158

**Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink KB, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Luessen A (2004)**

Riechstörungen, Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. HNO 2004, 52:679-684

**Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink KB, Just T, Seeber H, Welge-Luessen A (2004)**

Die Prüfung des Riechvermögens mit validierten Verfahren.

Z. ärztl. Fortbildung. Qual. Gesundh.wes. 2004, 98: 279-281

**Gerber D, Mancl K, Veenhuizen M and Shurson G (1991)**

Ammonia, carbon monoxide, carbon dioxide, hydrogen sulphide and methane in swine confinement facilities.

Comp North American Ed 1991, 13: 1483-1488.

**Gerhardt HJ, Rauh C (1963)**

Objective Olfactometry, experiences with respiratory registration und the influence of olfactory stimuli.

Laryngol-Rhinol-Otol 1963, 42: 658-668

**Gilad Y, Man O, Pääbo S, Lancet D (2003)**

Human specific loss of olfactory receptor genes.

Proc Natl Acad Sci USA 2003, 100: 3324-7

**Golla F, Antonovich S (1929)**

The respiratory rhythm in ist relation to the mechanism of thought.

Brain 1929, 52: 491-509

**Gomez B, Danuser B (2004)**

Affective and physiological responses to environmental noises and music.

International Journal of Psychophysiology 2004, 53: 91– 103

**Gomez P (2005)**

Respiratory responses to visual and acoustic stimuli form a dimensional perspective of emotion.

In: Ergonomie: Menschen-Produkt-Arbeit-Systeme, Band 9, Aachen: Shaker Verlag, 1-143.



**Gomez P, Shafy S, Danuser B (2008)**

Respiration, metabolic balance, and attention in affective picture processing.  
Biological Psychology 78 (2008) 138–149

**Gomez P, Stahel W, Danuser B (2004)**

Respiratory responses during affective picture viewing.  
Biological Psychology 67 (2004) 359–373

**Gomez P, Zimmerman P, Guttormsen-Schär S, Danuser B (2004)**

Respiratory responses associated with affective processing of film stimuli.  
Biological Psychology 68 (2005) 223–235

**Grossman P (2004)**

Das Üben von Achtsamkeit: Eine einzigartige klinische Intervention für die Verhaltenswissenschaften. Kapitel 6. In: Achtsamkeit und Akzeptanz in der Psychotherapie, Tübingen: dgvt-Verlag.

**Grossman P, Wientjes C (2001)**

How breathing adjusts to mental and physical demands.  
In Y. Haruki, I. Homma, A Umezawa and Y. Masaoka, Respiration and Emotion, New York: Springer, 43-55

**Gudziol H (1981)**

Die Reflexolfaktometrie – eine objektivierende Methode für die Überprüfung des Riechsinnes, Erfahrungen mit dem olfakto-salivatorischen und olfakto-respiratorischen Reflex.  
HNO-Praxis 1981, 6: 38-43

**Gudziol H (1984)**

Untersuchungen und Praxisempfehlungen zum Aufbau und Einsatz einer objektivierenden und objektiven Olfaktometrie beim Menschen.  
Med. Fakultät Uni Jena, Habilitationsschrift, 1984

**Gudziol H (1995)**

Über das Riechen.  
Laryngo-Rhino-Otol 1995, 74: 122-124.

**Gudziol H, Gramowski K (1987)**

Respiration olfactometry—an objectifying method in the quantitative assessment of hyposmia.  
Laryngo-Rhino-Otol 1987, 66(11):570-2

**Gudziol H, Mlynski G (1982)**

Die Rhinorheometrie – eine objektivierende Methode zur Überprüfung des Riechsinnens.  
Laryng. Rhinol. Otol. 1982, 61: 513-515

**Gudziol H, Rahneberg K, Burkert S (2007)**

Anosmiker schmecken schlechter als Gesunde.  
Laryngo-Rhino-Otol 2007, 86: 640-643

**Gudziol H, Schubert M, Hummel T (2001)**

Decreased trigeminal sensitivity in anosmia.  
J Otorhinolaryngol Relat Spec 2001, 63: 72-75

**Gudziol H, Wächter R (2004)**

Gibt es olfaktorisch evozierte Atemänderungen?  
Laryngo-Rhino-Otol 2004, 83: 367-37

**Han J, Stegen K, Cauberghs M, Van de Woestjine K (1997)**

Influence of awareness of the recording of breathing on  
respiratory pattern in healthy humans.  
Eur Resp J 1997, 10: 161-166

**Hatt H (2000)**

Physiologie des Menschen, Hrsg.: Schmidt RF und Thews G, 28. Aufl. Berlin Heidelberg New  
York: Springer Verlag

**Hatt H (2004)**

Nobelpreis für Medizin: Riechen, Ein niederer Sinn erlang hohe Bedeutung.  
Dtsch Med Wochenschr 2004, 129, Nr. 46

**Hummel T, Kobal G (1992)**

Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory  
activation.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992, 83: 84–89

**Hummel T, Barz S, Lötsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G (1996)**

Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity.  
Chem. Senses 1996, 21: 75-79

**Hummel T, Hähner A, Witt M, Landis BN (2007)**

Die Untersuchung des Riechvermögens.  
HNO 2007, 55:827–838

**Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B und Kobal G (2000)**

Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders.

HNO 48: 481-5

**Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007)**

Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.

Eur Arch Otorhinolaryngol 2007, 264: 237–243

**Hummel T, Sekinger B, Wolf B, Pauli E, Kobal G (1997)**

‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold.

Chem. Senses 1997, 22:39-52

**Husner A, Frasnelli J, Welge-Lüssen A, Reiss G, Zahnert T, Hummel T (2006)**

Loss of trigeminal sensitivity reduces olfactory function.

Laryngoscope 2006, 116: 1520-1522

**Jennings JR (1986)**

Bodily changes during attending.

Amsterdam: Elsevier; 1986

**Jennings JR, van der Molen M, Somsen R, Terezis C (1990)**

On the shift from anticipatory heart rate deceleration to acceleratory recovery: revisiting the role of response factors.

Psychophysiology 1990, 22 (4): 385-395

**Johnson B, Mainland J, Sobel N (2003)**

Rapid olfactory processing implicates subcortical control of an olfactomotor system.

J Neurophysiol 2003, 90: 1084–1094

**Kadohisa M, Wilson D (2005)**

Olfactory cortical adaptation facilitates detection of odors against background.

J Neurophysiol 2006, 95: 1888–1896

**Kepecs A, Uchida N, Mainen Z (2006)**

The sniff as a unit of olfactory processing.

Chem. Senses 2006, 31: 167-179

**Klimek L, Hummel T, Moll B, Kobal G, Mann WJ (1998)**

Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects.

Laryngoscope. 1998, 108:111-4

**Klimek L, Moll B, Kobal G (2000)**

Riech- und Schmeckvermögen im Alter.

Dt Ärztebl 2000, 97: A-911–918 [Heft 14]

**Kobal G (1981)**

Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchsinnes.

Stuttgart: Thieme-Verlag; 1981

**Kobal G and Hummel T (1988)**

Olfaction: chemosensory evoked potentials in patients with olfactory disturbances.

Rhinology (Suppl) 26: 1-18.

**Kobal G, Hummel C (1988)**

Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1988, 71:241-50

**Kobal G, Hummel T (1998)**

Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients.

Laryngoscope 1998, 108(7): 1033-1035

**Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T (2000)**

Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds.

Eur Arch Otorhinolaryngol 2000, 257(4):205-11

**Kobal G, Van Toller S, Hummel T (1989)**

Is there directional smelling?

Experientia 1989, 45(2): 130-132

**Koepchen H (1972)**

Atmungsregulation. In: Gauer OH, Kramer K, Jung R, Physiologie des Menschen. Band 4:

Atmung, Stuttgart: Urban&Schwarzenberg.

**Kumpf W (1970)**

Changes in the breathing noise as audiometric indicator.

Aktuelle Otorhinolaryngol. 1970, 4: 39-103

**Laing DG (1983)**

Natural sniffing gives optimum odour perception for humans.  
Perception 1983, 12: 99-117

**Landis BN, Hummel T, Lacroix JS (2005)**

Basic and clinical aspects of olfaction.  
Advances and technical standards in neurosurgery 2005, 30: 69-105

**Landis BN, Konnerth CG, Hummel T (2004)**

A study on the frequency of olfactory dysfunction.  
Laryngoscope 114: 1764–1769

**Leon M, Johnson B (2006)**

Functional units in the olfactory system.  
PNAS 2006, 103: 14985-14986

**Leopold D, Hummel T, Schwob J, Hong S, Knecht M, Kobal G (2000)**

Anterior distribution of human olfactory epithelium.  
Laryngoscope 2000, 110: 417–421

**Liang PJ, Pandit J, Robbins P (1996)**

Statistical properties of breath-to-breath variations in ventilation at constant PetCO<sub>2</sub> and PetO<sub>2</sub> in humans.  
J Appl Physiol 1996, 81: 2274-2286

**Lisberger SG and Sejnowski TJ (1992)**

Motor learning in a recurrent network model based on the vestibulo-ocular reflex.  
Nature (1992), 360: 159–161

**Livermore A, Hummel T, and Kobal G (1992)**

Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992, 83: 201–210

**Lötsch J, Hummel T (2006)**

The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function.  
Behavioural Brain Research 2006, 170: 78-83

**Morgan CD, Covington J, Geisler MW, Ellison DW, Murphy C (1996)**

Age-related changes in the olfactory event-related potential: older males benefit from longer inter-stimulus intervals.  
Chem Senses 1996, 21: 490

**Murphy C, Morgan CD, Geisler MW, Wetter S, Covington JW, Madowitz MD, Nordin S, and Polich JM (2000)**

Olfactory event-related potentials and aging: normative data.

Int J Psychophysiol 2000, 36: 133–145

**Nail BS, Sterling GM, and Widdicom JG(1969)**

Epipharyngeal receptors responding to mechanical stimulation.

J Physiol 1969, 204: 91

**Pavlov IP (1947)**

in Sokolov EN (1963): Higher nervous functions: the orienting reflex.

Annu. Rev. Physiol. 1963, 25:545-580

**Priban I (1963)**

An analysis of some short-term patterns of breathing in man at rest.

J Physiol. 1963, 166: 425-434

**Rasquin P (1974)**

Dépistage de l'anosmie.

Acta oto-rhino-laryngol. Belg. 1974, 28: 5-7

**Reed RR (1992)**

Signaling pathways in odorant detection.

Neuron 1992, 8: 205–209

**Reiß M, Reiß G (2000)**

Zur Problematik von Riechstörungen.

Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich. (ZaeFQ) 2000, 94: 149–153

**Rettinger G (1996)**

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.

Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 1996

**Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Guerit JM, Hummel T (2006)**

Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials.

Neurophysiol Clin 2006, 36: 53-62

**Rosenbusch J (2006)**

Der Einfluss langer Schwefelwasserstoffreize auf die Atmung von Normalpersonen.

Med. Diss. Jena.

**Sacks S (1990)**

Der Mann, der seine Frau mit einem Hut verwechselte.

25. Aufl., Reinbeck bei Hamburg: Rowohlt Tb. Verlag

**Savovic S, Pilija V, Buljick M, Kljajic V, Lemajic S (2004)**

Sense of smell in patients with bilateral nasal Polyposis.

Med Pregl. 2004, 57(3-4):164-7

**Schmidt R, Thews G, Lang F, Hrsg. (2000)**

Physiologie des Menschen. 28. Aufl.,

Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag

**Schmidt T (1993)**

Physiologie des Menschen. Hrsg.: Schmidt R, Thews G, Lang F 25. korrigierte Aufl., Berlin

Heidelberg New York: Springer Verlag

**Schneider M, Rein H (1971)**

Physiologie des Menschen. 16. neu bearbeitete Aufl.,

Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1971.

**Schneider R, Schmidt C (1967)**

Dependency of olfactory localization on non-olfactory cues.

Physiol. Behav. 1967, 2: 305–309.

**Shea S, Benchetrit G, Dinh T, Hamilton R, Guz A (1989)**

The breathing patterns of identical twins.

Respir Physiol 1989, 75: 211-224

**Shea S, Guz A (1991)**

Personnalité ventilatoire – An overview.

Respiration Physiology 1992, 87: 275-29

**Shea S, Horner L, Benchetrit G, Guz A (1990)**

The persistence of a respiratory personality into stage 4 sleep in man.

Respir Physiol 1990, 80: 33-44

**Shea S, Walter J, Murphy K, Guz A (1987a)**

Evidence for individuality of breathing patterns in resting healthy man.

Respiration Physiology 1987, 68: 331-344

**Shea S, Walter J, Pelley C, Murphy K, Guz A (1987b)**

The effect of visual and auditory stimuli upon resting ventilation in man.

Respiration Physiology 1987, 68: 345-357

**Silbernagel S, Despopoulos A (2005)**

Taschenatlas der Physiologie. 5. Aufl.,

Stuttgart: Thieme Verlag.

**Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JD, and Sullivan EV (1998).**

Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human.  
J Neurosci 1998, 18: 8990–9001

**Sobel N, Thomason ME, Stappen I, Tanner CM, Tetrud JW, Bower JM, Sullivan EV, and Gabrieli JD (2001)**

An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease.  
Proc Natl Acad Sci USA 2001, 98: 4154–4159

**Sokolov E (1963)**

Higher nervous functions: The orienting reflex.  
Annu Rev Physiol 1963, 25:545-580

**Stevens JC, Cain WS, Schiet FT, Oatley MW (1989)**

Olfactory adaptation and recovery in old age.  
Perception 1989, 18: 265-276

**Thürauf N, Hummel T, Kettenmann B, Kobal G (1993)**

Nociceptive and reflexive responses recorded from the human nasal mucosa.  
Brain Res 1993, 629:293-9

**Tobin M, Chadha T, Jenouri G, Birch S, Gazeroglu H, Sackner M (1983)**

Breathing patterns. 1. Normal subjects.  
Chest 1983, 84: 202-205

**Turpin G, Siddle D (1983)**

Effects of Stimulus Intensity on Cardiovascular Activity.  
Psychophysiology 1983, 20 (6):611-624

**Wächter R (2003)**

Apparative Umsetzung und Erstellung eines Auswerteverfahrens zur objektiven Olfaktometrie mittels der Respirationsolfaktometrie.  
Med. Diss. Jena.

**Wajnert B (2003)**

Der Einfluss kurzer Schwefelwasserstoff- und 2-Phenylethanolreize auf die Atmung von Normalpersonen.  
Med. Diss. Jena.



**Walker JC, Kendal-Reed M, Hall SB, Morgan WT, Polyakov VV and Lutz RW (2001)**

Human responses to propionic acid. II. Quantification of breathing responses and their relationship to perception.

Chem. Senses 26: 351-358.

**Wallace JL, Dicay M, McKnight W, Marthin GR (2007)**

Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats.

FASEB J. 2007, 21(14):4070-4076

**Warren DW, Walker JC, Drake AF, and Lutz RW (1994)**

Effects of odorants and irritants on respiratory behavior.

Laryngoscope 1994, 104: 623–626

**Weiß C, Rzany B (2008)**

Basiswissen Medizinische Statistik, 4. überarbeitete Auflage

Heidelberg : Springer Medizin Verlag

**Welge-Lüssen A, Drago J, Wolfensberger M, Hummel T (2005)**

Gustatory stimulation influences the processing of intranasal stimuli.

Brain Res. 2005, 1038(1): 69-75

**Welge-Lüssen A, Wille C, Renner B, Kobal G (2003)**

Test-retest reliability of chemosensory evoked potentials.

J. Clin. Neurophysiol. 2003, 20:135–142.

**Welge-Lüssen A, Wolfensberger M, Kobal G, Hummel T (2002)**

Basics, methods and indications for objective olfactometry.

Laryng-Rhino-Otol 2002, 81(9): 661-667

**Western P, Patrick J (1988)**

Effect of focussing attention on breathing with and without apparatus on the face.

Respiration Physiology 1988, 72: 125-130

**Winkler S, Garg A, Mekayarajjananonth T, Bakaeen L, Khan E (1999)**

Depressed taste and smell in geriatric patients.

JADA, Vol. 130, December 1999, 2: 1759-1765

**Wolfensberger M, Schnieper I (1999)**

Sniffin' Sticks: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag.

HNO 1999, 47: 639-636

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Regio olfaktorica.....	5
Abb. 2: Regio respiratoria.....	5
Abb. 3: Signaltransduktion am Riechepithel.....	7
Abb. 4: Atemvolumina (Schmidt RF und Thews G 1993).....	10
Abb. 5: Olfaktometer OM2s der Firma burghart Medizintechnik.....	17
Abb. 6: Flußmethode des Olfaktometers bei A) Neutralluftzufuhr und B) bei Reizapplikation.....	20
Abb. 7: Aus Eisensulfid und Salzsäure entsteht Eisen(2)-Chlorid und Schwefelwasserstoff 21	
Abb. 8: Programmoberfläche LabView, Atemdruckkurve (schwarz), Reizgabe (rot), subjektive Wahrnehmung (grün).....	23
Abb. 9: Patient während der Versuchsdurchführung.....	24
Abb. 10: Atemdruckkurve, Dauer der Inspiration blau markiert.....	25
Abb. 11: Atemdruckkurve, Dauer der Expiration blau markiert.....	26
Abb. 12: Atemdruckkurve, Fläche unter der Inspiration dunkelblau, Fläche unter der Expiration hellblau markiert.....	26
Abb. 13: Atemkurve, Einteilung in Atemkomplex und Ruheatemkomplex.....	27
Abb. 14: Altersstruktur der Patienten.....	29
Abb. 15: SDI-Werte der Patienten Altersgruppe 1.....	31
Abb. 16: SDI-Werte der Patienten Altersgruppe 2.....	31
Abb. 17: SDI-Werte der Patienten Altersgruppe 3.....	31
Abb. 18: Reaktion 1. RAZ DIN — konzentrationsunabhängig.....	39
Abb. 19: Reaktion 1. RAZ DIN — konzentrationsabhängig.....	40
Abb. 20: Reaktion 1. RAZ DEX — konzentrationsunabhängig.....	40
Abb. 21: Reaktionen 1. RAZ DEX — konzentrationsabhängig.....	41
Abb. 22: Reaktion 1. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsunabhängig.....	42
Abb. 23: Reaktionen 1. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsabhängig.....	42
Abb. 24: Reaktionen 2. RAZ DIN — konzentrationsunabhängig.....	45
Abb. 25: Reaktionen 2. RAZ DIN — konzentrationsabhängig.....	45
Abb. 26: Reaktionen 2. RAZ DEX — konzentrationsunabhängig.....	46
Abb. 27: Reaktionen 2. RAZ DEX — konzentrationsabhängig.....	46
Abb. 28: Reaktionen 2. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsunabhängig.....	47
Abb. 29: Reaktionen 2. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsabhängig.....	47
Abb. 30: Reaktionen 3. RAZ DIN — konzentrationsunabhängig.....	51
Abb. 31: Reaktionen 3. RAZ DIN — konzentrationsabhängig.....	51
Abb. 32: Reaktionen 3. RAZ DEX - konzentrationsunabhängig.....	52
Abb. 33: Reaktionen 3. RAZ DEX — konzentrationsabhängig.....	52
Abb. 34: Reaktionen 3. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsunabhängig.....	53
Abb. 35: Reaktionen 3. RAZ, DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsabhängig.....	54

Abb. 36: Reaktionen 4. RAZ DIN — konzentrationsunabhängig.....	56
Abb. 37: Reaktionen 4. RAZ DIN — konzentrationsabhängig.....	56
Abb. 38: Reaktionen 4. RAZ DEX — konzentrationsunabhängig.....	57
Abb. 39: Reaktionen 4. RAZ DEX — konzentrationsabhängig.....	57
Abb. 40: Reaktionen 4. RAZ DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsunabhängig....	58
Abb. 41: Reaktionen 4. RAZ DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsabhängig.....	58
Abb. 42: Reaktionen 5. RAZ DIN — konzentrationsunabhängig.....	60
Abb. 43: Reaktionen 5. RAZ DIN — konzentrationsabhängig.....	61
Abb. 44: Reaktionen 5. RAZ DEX — konzentrationsunabhängig.....	61
Abb. 45: Reaktionen 5. RAZ DEX — konzentrationsabhängig.....	62
Abb. 46: Reaktionen 5. RAZ DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsunabhängig....	62
Abb. 47: Reaktionen 5. RAZ DIN und DEX gekoppelt - konzentrationsabhängig.....	63
Abb. 48: Qualität der Atemänderung während der Dauer Inspiration.....	70
Abb. 49: Qualität der Atemänderung während der Dauer Expiration.....	72

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Reiznummer, - Qualität, - Quantität, Dauer des Interstimulusintervalls.....	25
Tabelle 2: Beispiel eines Atemkomplexes für den 14. Reiz (0,5ppm) eines Patienten..	27
Tabelle 3: Beispiel für 13. Reizung (4ppm), Reaktion im 1. und 2. Reizatemzug grau markiert.....	28
Tabelle 4: Alter der Patienten und ihre Normwerte im Sniffin' Sticks Test (Kobal G et al. 2000)	30
Tabelle 5: Einzelergebnisse der Subtests und SDI-Wert in Bezug auf die Altersgruppen	32
Tabelle 6: Beispiel eines Atemkomplexes für den 2. Reiz eines Patienten.....	33
Tabelle 7: Beispiel für alle 15 Ruheatemkomplexe eines Patienten, VK dargestellt.....	33
Tabelle 8: Anzahl und Verteilung der RAK – DIN.....	34
Tabelle 9: Anzahl und Verteilung der RAK – DEX.....	35
Tabelle 10: Anzahl und Verteilung der RAK, wenn DIN und DEX eine gleichmäßige Ruheatmung dokumentieren.....	35
Tabelle 11: Untersuchte Parameter und geeignete Ruheatemkomplexe in %.....	36
Tabelle 12: Wahrnehmung der einzelnen Reize und Reaktionen im 1./2. RAZ , DIN/DEX	36
Tabelle 13: Beispiel Kopplung der Parameter DIN und DEX.....	38
Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse des Reizatemzuges 1.....	43
Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse des Reizatemzuges 2.....	48
Tabelle 16: Reaktionsraten RAZ 1 und 2, konzentrationsunabhängig, keine Wahrnehmung	49
Tabelle 17: Reaktionsraten bei Wahrnehmung - RAZ 1 und 2, konzentrationsabhängig	50
Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse Reizatemzug 3.....	54
Tabelle 19: Zusammenfassung der Ergebnisse Reizatemzug 4.....	59
Tabelle 20: Zusammenfassung der Ergebnisse Reizatemzug 5.....	64
Tabelle 21: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – konzentrationsunabhängig.....	65
Tabelle 22: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – konzentrationsunabhängig, DIN/DEX gekoppelt.....	66
Tabelle 23: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – DIN, mittlere Reize.....	66
Tabelle 24: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – DIN, starke Reize.....	67
Tabelle 25: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – DEX, mittlere Reize.....	67
Tabelle 26: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – DEX, starke Reize.....	67
Tabelle 27: Übersicht Ergebnisse, RAZ 1 bis 5 – DEX, DIN, schwache Reize.....	67
Tabelle 28: Unterschiede in der Reaktionshäufigkeit bezüglich Reizkonzentration.....	68
Tabelle 29: Beispiel eines Atemkomplexes für den 10. Reiz eines Probanden sowie erfolgte Reaktion der Atmung während des Reizes (grau markierte Fläche).....	68
Tabelle 30: Qualität der Atemänderung während der DIN.....	69
Tabelle 31 und Tabelle 32: Ausmaß der häufigen Atemänderungen, DIN.....	71
Tabelle 31 und Tabelle 32: Ausmaß der häufigen Atemänderungen, DIN.....	71

Tabelle 33: Qualität der Atemänderung während der DEX.....	71
Tabelle 34 und Tabelle 35: Ausmaß der häufigen Atemänderungen, DEX.....	72
Tabelle 34 und Tabelle 35: Ausmaß der häufigen Atemänderungen, DEX.....	72
Tabelle 36: Korrelation Reaktionshäufigkeit und SDI-Wert.....	74

## **10. Danksagung**

Ein besonderer Dank gebührt meinem Mentor Herrn Professor Dr. med. Hilmar Gudziol für seine aufopfernde Bereitschaft immer und zu jeder Zeit mir bei der Versuchdurchführung, der Auswertung und der Erstellung dieser Dissertation mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Ing. Holger Lehnich von der Medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg für die Erstellung des LabView Programms bedanken.

Siebenbrunn, den

Doreen Stark

## 12. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr Professor Dr. Hilmar Gudziol

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Siebenbrunn, den

Doreen Stark

